



Durvalumab nach Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen inoperablen NSCLC – ein Sprung nach vorn

Matthias Guckenberger¹

Online publiziert: 18. November 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Trotz multimodaler Therapie ist die Prognose des lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchiolarzinoms (NSCLC) schlecht: Das 5-Jahres-Überleben erreicht auch in prospektiven Studien mit Selektion von jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand bestenfalls 40%. Das Überleben wird sowohl durch lokoregionäre Rezidive als auch durch Fernmetastasierung limitiert.

Material und Methoden Die PACIFIC-Studie [1, 2] ist eine internationale randomisierte Phase-III-Studie, in der Patienten mit inoperablem NSCLC im Stadium III nach abgeschlossener Radiochemotherapie (RCT) in einem Verhältnis von 2:1 zu Durvalumab (10 mg pro kg Körpergewicht, alle 2 Wochen, maximal ein Jahr) oder Placebo randomisiert wurden. Eingeschlossen wurden Patienten bei fehlendem Progress nach RCT, die mit 54–66 Gy und einer simultanen platinbasierten Chemotherapie erfolgte. Die Erhaltungstherapie musste innerhalb von 42 Tagen nach Abschluss der RCT begonnen werden. Eine Stratifikation erfolgte nach Alter, Geschlecht und Raucheranamnese. Primäre Endpunkte der Studie waren progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Gesamtüberleben (OS).

Ergebnisse Nach Einschluss von 983 Patienten konnten 713 Patienten randomisiert werden. Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre, 70% waren männlich und 49% der Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0. Eine Plattenepithelhistologie lag bei 46% vor. Das Tumorstadium war IIIA bei 53% oder IIIB bei 45%. Eine Induktionschemotherapie wurde bei 27% der Patienten

durchgeführt; die Bestrahlungsdosis lag bei 92% der Patienten zwischen 54 und 66 Gy. Die häufigsten Chemotherapieschemata waren Carboplatin und Paclitaxel (34%), Cisplatin und Etoposid (22%) oder Cisplatin und Vinorelbin (16%). Mindestens eine Applikation der Studienmedikation wurde bei 99,4% durchgeführt. Im Median wurden 20 Durvalumab-Infusionen durchgeführt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten wurde im Durvalumab-Arm ein signifikant verbessertes 2-Jahres-OS beobachtet: 66,3% im Vergleich zu 55,6% (Hazard Ratio [HR] 0,68). Das mediane PFS war mit 17,6 Monaten vs. 5,6 Monaten (HR 0,51) im Durvalumab-Arm signifikant verbessert. Grad-3- oder -4-Nebenwirkungen wurden bei 30,5% im Durvalumab-Arm und bei 26,1% im Kontrollarm beobachtet.

Schlussfolgerung der Autoren Eine Therapie mit dem PD-L1-Antikörper Durvalumab nach RCT und fehlendem Progress führt beim inoperablen NSCLC im Stadium III zu einer Verbesserung des OS.

Kommentar

Endlich! Jahrzehntelange war die klinische Forschung beim lokal fortgeschrittenen NSCLC durch Stagnation und Frustration charakterisiert. Eskalation der Bestrahlungsdosis [3], EGFR-Inhibition durch Cetuximab [3], Radiotherapie zusätzlich zur Chemotherapie und Operation [4] und Operation zusätzlich zur RCT [5] konnten in randomisierten Studien keine Verbesserung des Überlebens erreichen, so dass die Cisplatin-basierte RCT in konventioneller Fraktionierung und mit Standarddosis bis heute der Therapiestandard war.

PACIFIC prüfte nun als erste und bisher einzige Studie die Kombination aus Radiotherapie, Chemotherapie und Immuntherapie. Wird dadurch schon ein neuer Therapiestandard definiert? Ja. Durvalumab sollte heute allen Patienten nach abgeschlossener RCT und fehlendem Progress angeboten werden.

Originalpublikation Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al (2018) Overall survival with Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *New Engl J Med* 379:2342–2350.

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

¹ Department of Radiation Oncology, Competence Center Palliative Care, University Hospital Zurich (USZ), Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz

Klinische Relevanz Eine simultane statt sequentielle RCT verbessert das Überleben mit einer HR von „nur“ 0,84 [6] und verfünffacht das Risiko für eine schwere Ösophagitis. Eine adjuvante Chemotherapie nach Resektion des NSCLC verbessert das Überleben mit einer HR von 0,86 [7]. Im historischen Vergleich ist der Überlebensvorteil von Durvalumab mit einer HR von 0,68 daher als „Quantensprung“ zu bezeichnen, gerade auch deshalb, weil er ohne zusätzliche schwere Nebenwirkungen für die Patienten einhergeht. Und der Vorteil scheint sich auch tatsächlich in eine verbesserte Heilung mit Langzeitüberleberrn zu übertragen, wie die Ergebnisse vom ASCO-Kongress 2019 mit einem medianen Follow-up von 33 Monaten und unverändert separierten Überlebenskurven andeuten [8].

Plausibilität Der Vorteil einer zusätzlichen Immun-Checkpoint-Inhibition (ICI) nach RCT ist plausibel: Eine alleinige Immuntherapie ist bei hoher *PD-L1*-Expression die Erstlinientherapie der Wahl im metastasierten Stadium des NSCLC [9] und in der Kombination mit zytotoxischer Chemotherapie ist die ICI auch bei fehlender oder niedriger *PD-L1*-Expression eine Erstlinientherapie [10]. Auch die Kombination der Radiotherapie mit einer ICI ist aus (radio-)biologischer Sicht schlüssig [11]. In der PACIFIC-Studie ist das verbesserte OS somit die Konsequenz aus einer Reduktion von Fernmetastasen, sowohl zerebral als auch extrazerebral, sowie einer Reduktion von lokoregionären Rezidiven.

Anwendbarkeit Die PACIFIC-Studie war in ihrem Design pragmatisch, was (fehlende) Anforderungen an Bestrahlungstechnik, Bestrahlungsdosis, Wahl der platinbasierten Chemotherapie und die Option einer Induktionschemotherapie angeht. Gleichzeitig wurde der Vorteil von Durvalumab in allen untersuchten Subgruppen beobachtet. Der Nachweis eines fehlenden lokalen oder systemischen Progresses nach RCT sollte pragmatisch erfolgen, da eine ICI in dieser Situation in der Mehrzahl der NSCLC-Patienten ohne aktivierende Treibermutation eine Therapieoption ist.

Zulassung Durvalumab ist entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien der PACIFIC-Studie zugelassen. Überraschenderweise beschränkte die European Medicines Agency (EMA) die Zulassung von Durvalumab in Europa auf Patienten mit positiver *PD-L1*-Expression. Ein Expertenpanel hat diese Einschränkung diskutiert und kritisiert [12]. Argumente gegen diese Einschränkung sind, dass die Analyse der PACIFIC-Studie mit einem *PD-L1*-„Cut-off“ von <1 % eine ungeplante Subgruppenanalyse darstellen würde, der *PD-L1*-Status nur bei 63 % der Patienten vorhanden war und folglich nur 148 Patienten tatsächlich einen *PD-L1*-Status von <1 % hatten. Hinzu kommt, dass der *PD-L1*-Status vor der Radiotherapie bestimmt wurde, der Vorteil von Durvalumab bezüglich PFS in allen Subgruppen, auch

mit *PD-L1* <1 %, ersichtlich war und das OS in der Patientengruppe mit unbekanntem *PD-L1*-Status im Durvalumab-Arm ebenfalls verbessert war. Daher besteht die Sorge, dass Patienten mit fehlender *PD-L1*-Expression und insbesondere Patienten mit zu wenig Gewebe für die Bestimmung der *PD-L1*-Expression eine effektive und gut verträgliche Therapie vorenthalten wird.

Gibt es Konsequenzen für die Durchführung und Indikation der RCT?

Von der PACIFIC-Studie wurden Patienten ausgeschlossen, wenn eine sequentielle RCT durchgeführt wurde. Eine simultane RCT sollte daher auch bei älteren Patienten und Patienten mit vermehrten Komorbiditäten zumindest „versucht“ werden, um ihnen die Möglichkeit einer Immuntherapie zu eröffnen. Ebenso waren Patienten mit bestehenden Nebenwirkungen vom Grad 3+ nach RCT sowie Patienten mit einer symptomatischen Pneumonitis von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Radiotherapie sollte deshalb moderne Techniken verwenden, um akute Nebenwirkungen zu minimieren: FDG-PET zur Involved-field-Zielvolumendefinition, 4D-CT-Bildgebung und Atembewegungskompensation, intensitätsmodulierte und mit Cone-beam-CT geführte Strahlentherapie [13]. Ebenso ist eine optimale Supportivtherapie notwendig. Eine nebenwirkungsarme RCT wird darüber hinaus einen frühen Beginn der Durvalumab-Therapie ermöglichen, was in der Subgruppenanalyse der PACIFIC-Studie vorteilhaft erscheint.

Die PACIFIC-Studie hat Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC eingeschlossen, die interdisziplinär im lokalen Tumorboard als inoperabel eingestuft worden waren. Die unscharfe Definition einer klinischen und technischen Inoperabilität beim Stadium IIIA des NSCLC ist bekannt [14] und resultiert in einer hohen internationalen Variabilität. Randomisierte Studien aus der Prä-immuntherapieära konnten keine Unterschiede zwischen Operation und Strahlentherapie zeigen, wenn diese lokalen Therapien jeweils mit einer Chemotherapie kombiniert wurden [4, 5]. Somit könnte argumentiert werden, dass eine kombinierte Radiochemoimmuntherapie analog zu PACIFIC-Studie nun einer operativen Strategie überlegen sei. Auch wenn heute in Einzel- und Grenzfällen die Entscheidung zwischen operativer und radioonkologischer Strategie durch die positiven Ergebnisse der PACIFIC-Studie beeinflusst wird, so kann eine systematische Verschiebung aktuell ohne entsprechende klinische Studien nicht empfohlen werden.

Fazit

Wie lässt sich die Radioimmuntherapie weiter optimieren? Aus biologischer Sicht durch die Kombination aus ICI und

Radiotherapie wenn (a) eine Double- und nicht eine Single-ICI [15] erfolgt, (b) die Bestrahlung hypofraktioniert und mit höheren Einzeldosen durchgeführt wird [16], (c) keine Bestrahlung der drainierenden Lymphabflusswege erfolgt [17] und (d) die Radioimmuntherapie simultan und nicht sequentiell durchgeführt wird [18]. Die PACIFIC-Studie wendete keines dieser Prinzipien an, sondern die ICI erfolgte pragmatisch nach abgeschlossener konventioneller RCT. Dieser Widerspruch kann durch eine schwierige Übertragbarkeit von präklinischen Ergebnissen in die klinische Anwendung, auf ein hohes Verbesserungspotenzial der Radioimmuntherapie analog PACIFIC, auf eine hohe Robustheit der Radioimmuntherapie gegen den obigen Parameter oder eine Kombination der Argumente erklärt werden. Es sind daher weitere Studien notwendig und gleichzeitig vielversprechend, um die Radioimmuntherapie systematisch zu optimieren [19].

Zusammenfassend wurde durch die sequentielle RCT, gefolgt von einer ICI nach Jahrzehnten erstmals wieder ein Fortschritt in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen NSCLC erzielt. Dieser neue Standard sollte möglichst vielen Patienten zugänglich gemacht werden.

Matthias Guckenberger, Zürich

Interessenkonflikt M. Guckenberger gibt folgenden Interessenkonflikt an: Mitarbeit im Advisory Board von AstraZeneca.

Literatur

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al (2017) Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377:1919–1929. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>
2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al (2018) Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 379:2342–2350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>
3. Bradley JD, Paulus R, Komaki R et al (2015) Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:187–199. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71207-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71207-0)
4. Pless M, Stupp R, Ris H-B et al (2015) Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet* 386:1049–1056 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60294-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60294-X))
5. Eberhardt WEE, Pöttgen C, Gauler TC et al (2015) Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with resectable stage IIIA(N2) and selected IIIB non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol* 33:4194–4201. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.6812>
6. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E et al (2010) Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *JCO Clin Cancer Inform* 28:2181–2190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543>
7. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group (2004) Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350:351–360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031644>
8. Gray JE, Villegas AE, Daniel DB et al (2019) Three-year overall survival update from the PACIFIC trial. *JCO Clin Cancer Inform* 37:8526–8526. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8526
9. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al (2016) Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 375:1823–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
10. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al (2018) Atezolizumab for first-line treatment of metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 378:2288–2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>
11. Popp I, Grosu AL, Niedermann G, Duda DG (2016) Immune modulation by hypofractionated stereotactic radiation therapy: therapeutic implications. *Radiother Oncol* 120:185–194. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.07.013>
12. Peters S, Dafni U, Boyer M et al (2019) Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Ann Oncol* 30:161–165. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy553>
13. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Moeller D et al (2017) European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 124:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.06.003>
14. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et al (2017) Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28:iv1–iv21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>
15. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A et al (2015) Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 520:373–377. <https://doi.org/10.1038/nature14292>
16. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ et al (2017) DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun* 8:15618. <https://doi.org/10.1038/ncomms15618>
17. Marciscano AE, Ghasemzadeh A, Nirschl TR et al (2018) Elective nodal irradiation attenuates the combinatorial efficacy of stereotactic radiation therapy and immunotherapy. *Clin Cancer Res* 24:5058–5071. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3427>
18. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G et al (2014) Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res* 74:5458–5468. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1258>
19. Peters S, Felip E, Dafni U et al (2019) Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer—the ETOP NICOLAS trial. *Cancer Treat Res* 133:83–87. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.001>



Unerwartet hohe Mortalität nach leberchirurgischen Eingriffen in Deutschland

David Krug¹ · Ralf Hofheinz² · Eleni Gkika³ · Thomas Brunner⁴ · Judit Boda-Heggemann⁵

Online publiziert: 15. November 2019

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Leberchirurgische Eingriffe werden bei primären und sekundären Lebertumoren häufig durchgeführt. Die Datengrundlage besteht in aller Regel aus wenigen prospektiven Studien und selektionierten Kohorten aus großen Zentren. Über die Ergebnisse in der breiten klinischen Praxis ist bislang wenig bekannt.

Patienten und Methode Es wurde eine Analyse der Entlassdaten aus dem Krankenhaus aus der Datenbank des Statistischen Bundesamts von 2010–2015 durchgeführt. Anhand von DRG- und OPS-Kodierung wurden Patienten mit chirurgischen Eingriffen im Bereich der Leber identifiziert. Große leberchirurgische Eingriffe wurden definiert als eine Resektion von ≥ 4 Lebersegmenten. Patientenalter, Geschlecht, Operationsindikation (nach Diagnose), Komplikationen sowie der Zusammenhang zwischen Fallzahlen der Krankenhäuser und Sterblichkeit nach großen Eingriffen wurden erfasst. Der primäre Endpunkt war die Sterblichkeit im Krankenhaus.

Ergebnisse In die Analyse gingen Daten von 110.332 Patienten ein. Hiervon wurden ca. 75 % aufgrund einer Tumorerkrankung operiert, hierunter 48.882 Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms (mCRC), 8364 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) und 4667 Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (iCC). Die Sterblichkeit im Krankenhaus lag über das komplette Kollektiv bei 5,8 %. Verglichen mit Patienten im Alter < 50 Jahre ($n = 15.704$; Sterblichkeit 2,2 %) war das Sterblichkeitsrisiko für Patienten von 50–69 Jahren ($n = 49.966$; 4,3 %) bzw. > 69 Jahre ($n = 44.962$; 16,8 %) um das Zwei- bzw. Vierfache erhöht. Die Sterblichkeit von Patienten mit mCRC-Metastasen war mit 5,5 % niedriger als bei Patienten mit HCC (9,3 %) bzw. perihilären Cholangiokarzinomen (eCC, 14,6 %). Patienten mit Lebermetastasen hatten bei alleiniger Segmentresektion eine Mortalität von 2,5 %, bei Hemihepatektomie von 3,6 % (linker Leberlappen) bzw. 6,6 % (rechter Leberlappen) und bei erweiterter Hemihepatektomie von 10,4 %. Bei großen leberchirurgischen Eingriffen aufgrund von mCRC-Metastasen lag die Mortalität abhängig von der Patientenzahl im jeweiligen Krankenhaus zwischen 4,6 und 7,5 %. Zentren, die 25–60 Eingriffe pro Jahr vorweisen konnten, erreichten eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate, machten aber weniger als 5 % aller Zentren aus. Große Eingriffe mit der Notwendigkeit einer biliodigestiven Anastomose (18–31 %), simultaner Darm- (16,3 %), Magen- (26,8 %) oder Pankreasresektion (27,2 %) gingen erwartungsgemäß ebenfalls mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher. Eine Relaparotomie im Rahmen des stationären Aufenthalts war bei 2,2 % der Patienten nötig. Ein Drittel der Patienten erhielt Bluttransfusionen und hatte eine signifikant höhere Mortalität (14,9 %), wobei der Anteil der Patienten mit Bluttransfusion über den Zeitraum von 2010–2015 abnahm.

Originalpublikation Filmann N, Walter D, Schadde E et al (2019) Mortality after liver surgery in Germany. *Br J Surg*. 2019 Oct;106(11):1523–1529. <https://doi.org/10.1002/bjs.11236>.

✉ Dr. David Krug, MD
david.krug@uksh.de

- ¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Kiel, Arnold-Heller-Str. 3, Haus L, 24105 Kiel, Deutschland
- ² Tagestherapiezentrum, Interdisziplinäres Tumorzentrum, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland
- ³ Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau, Deutschland
- ⁴ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland
- ⁵ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

Schlussfolgerung der Autoren Die Autoren fordern eine Zentralisierung der Leberchirurgie in Deutschland und allgemein verbindliche Qualitätsstandards und verweisen auf eine entsprechende Initiative der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie sowie eine Initiative

der EORTC [1]. Weiterhin wird darauf verwiesen, dass die hohen Mortalitätsraten den onkologischen Vorteil der Leberchirurgie gefährden.

Kommentar

Die operationsbedingte Mortalität und Morbidität durch die Leberchirurgie wird oft stark unterschätzt, was auch die Erfahrung vieler von uns aus Diskussionen in Tumorboards sein dürfte. Die Daten der vorliegenden Analyse erlauben nun einen Blick auf die Verhältnisse in Deutschland. Die Mortalitätsraten in einigen Subgruppen sind unerwartet hoch. Zu berücksichtigen ist darüber hinaus, dass die publizierten Daten nur die „In-Hospital“-Mortalität beschreiben, Todesfälle aber nach der Entlassung aus dem aktuellen Aufenthalt berücksichtigen ebenso wenig wie die Sterblichkeit nach Wiederaufnahme. So gehen die Autoren der Publikation davon aus, dass die kumulative Mortalitätsrate möglicherweise noch um bis zu 50% höher liegt. Früher undenkbar Eingriffe werden heutzutage durch technische/operative Innovationen wie Pfortaderembolisationen, In-situ-Split-Techniken und laparoskopische bzw. roboterassoziierte Verfahren technisch ermöglicht [2]. Die kommentierte Arbeit zeigt zum einen, dass die Expertise des Zentrums essenziell ist, eine höhere Fallzahl also zu niedrigeren Komplikationsraten führt. Das ist seit Jahren bekannt. Zum anderen lassen die Daten die Frage aufkommen, inwieweit die technische Machbarkeit und das damit verbundene Risiko mit einem guten onkologischen Ergebnis korreliert bzw. welche alternativen Behandlungsverfahren in Frage kommen. Oder anders formuliert: Gesetzt den Fall, die technisch machbare Resektion von 15 Lebermetastasen eines mCRC führt zu einer R0-Resektion: Welches „Disease-free-Survival“ dürften wir erwarten? Wie hoch wäre die Heilungschance? Welche Alternativen zur Operation gäbe es? Dies sind Fragen, die jenseits der technischen Frage nach R0-Resektabilität gestellt werden müssen, wenn wir den individuellen Patientenfall diskutieren. Es ist in dieser Hinsicht zwingend, bei klar definierten Patientengruppen auch Verfahren wie die Operation in prospektiven randomisierten Studien zu überprüfen – auch und gerade mit dem Zielkriterium von „patient-reported outcomes“.

Unsere Aufgabe sollte es sein, auch auf nichtinvasive Verfahren wie die stereotaktische Radiotherapie (SBRT) bei oligometastasierten Erkrankungen oder die optimierte, ggf. molekular getriggerte medikamentöse Tumortherapie als Alternativen zu erwähnen. Während mittlerweile zahlreiche retrospektive und prospektive Kohortenstudien für die SBRT von Lungen- und Lebermetastasen vorliegen [3, 4], hinkt die Evidenz bei lebereigenen Tumoren noch immer hinterher. Auch hier gibt es aber mittlerweile hochqualitative prospektive (v. a. für HCC-Patienten, [5]) und retrospek-

tive Analysen (iCC, eCC, [6, 7]). Die ersten prospektiv randomisierten Studien zur SBRT bei Patienten mit oligometastasierten Erkrankungen haben zudem signifikante Verbesserungen des Gesamtüberlebens gezeigt [8, 9]. Uns sind bislang keine prospektiv randomisierten Studien bekannt, die einen Vorteil eines alleinigen chirurgischen Vorgehens gezeigt hätten. In der vielzitierten EORTC-40004-Studie zur Lokaltherapie von mCRC-Lebermetastasen, die einen Überlebensvorteil zugunsten der Lokaltherapie der Lebermetastasen gezeigt hatte, wurde nur ein Patient allein operiert, wohingegen 30 Patienten eine Radiofrequenzablation (RFA) und 27 Patienten RFA + Operation erhielten [10].

Fazit

Früher undenkbar Eingriffe werden heutzutage durch technische/operative Innovationen wie Pfortaderembolisationen, In-situ-Split-Techniken und laparoskopische bzw. roboterassistierte Verfahren technisch möglich. Unsere Aufgabe als Radionkologen sollte es aber sein, auch auf nichtinvasive Verfahren wie die SBRT bei oligometastasierten Erkrankungen oder die optimierte, ggf. molekular getriggerte medikamentöse Tumortherapie als Alternativen zur Leberchirurgie hinzuweisen.

Zuletzt sollte Erwähnung finden, dass auch in der Strahlentherapie bei hochkomplexen Techniken wie der SBRT eine Etablierung und Einhaltung von Qualitätsstandards elementar ist und dies eine Zentrenbildung auf diesem Gebiet sinnvoll macht.

*David Krug, Ralf Hofheinz, Eleni Gkika,
Thomas Brunner, Judit Boda-Heggemann,*

Interessenkonflikt D. Krug, R. Hofheinz, E. Gkika, T. Brunner und J. Boda-Heggemann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Caballero C, Burock S, Carrion-Alvarez L et al (2019) Building a collaboration to improve surgical research through EORTC/ESSO 1409-CLIMB study: a prospective liver metastasis database with an integrated quality assurance program. *Eur J Surg Oncol* 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.05.028>
2. Sheen AJ, Jamdar S, Siriwardena AK (2019) Laparoscopic Hepatectomy for colorectal liver metastases: the current state of the art. *Front Oncol* 9:446–443. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00442>
3. Andratschke N, Alheid H, Allgäuer M et al (2018) The SBRT database initiative of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO): patterns of care and outcome analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver oligometastases in 474 patients with 623 metastases. *Bmc Cancer* 18:1–11. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4191-2>
4. Klement RJ, Abbasi-Senger N, Adebahr S et al (2019) The impact of local control on overall survival after stereotactic body radiotherapy for liver and lung metastases from colorectal cancer: a com-

- bined analysis of 388 patients with 500 metastases. *Bmc Cancer* 19:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5362-5>
5. Bujold A, Massey CA, Kim JJ et al (2013) Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 31:1631–1639. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.1659>
 6. Brunner TB, Blanck O, Lewitzki V et al (2019) Stereotactic body radiotherapy dose and its impact on local control and overall survival of patients for locally advanced intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol* 132:42–47. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.11.015>
 7. Gkika E, Hallauer L, Kirste S et al (2017) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Bmc Cancer* 17:1–8. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3788-1>
 8. Gomez DR, Tang C, Zhang J et al (2019) Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol* 19:201–214. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00201>
 9. Palma DA, Olson R, Harrow S et al (2019) Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 393:2051–2058. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32487-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32487-5)
 10. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJA et al (2017) Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomized phase II trial. *J Natl Cancer Inst* 109:1–10. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx015>



Verzicht auf die postoperative Bestrahlung von pathologisch tumorfreien zervikalen Lymphabflusswegen: Langzeitergebnisse einer prospektiven Phase-II-Studie

Erik Haehl¹ · Nils H. Nicolay¹

Online publiziert: 21. November 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Die Ausdehnung des postoperativ zu bestrahlenden Volumens bestimmt maßgeblich die erwartbare Toxizität bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und kleinere Volumina führen im Ergebnis zu einer langfristig verbesserten Lebensqualität. In der vorliegenden Phase-II-Studie wurden die Auswirkungen einer Reduktion des postoperativen Bestrahlungsvolumens auf die pathologisch befallene Halsseite (bei Auslassung der pathologisch tumorfreien Seite) analysiert [1].

Methodik Die Studienkohorte umfasste Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich, bei denen nach Tumorresektion und uni- oder bilateraler Neck-Dissection (ND) aufgrund von Risikofaktoren eine postoperative Bestrahlung indiziert war. Mindestens auf einer Halsseite mussten die Lymphabflusswege pathohistologisch tumorfrei sein. Primärer Endpunkt war das Erreichen einer mindestens 90%igen Tumorkontrolle der nichtbestrahlten Halsseite. Zusätzlich wurde die Lebensqualität zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit zwei standardisierten Fragebögen erfasst, nämlich nach MD Anderson Dysphagia Inventory und Michigan Patient-Reported Xerostomia Questionnaire.

Ergebnisse Es konnten 73 Patienten eingeschlossen werden, wovon 72 in der Auswertung berücksichtigt wurden.

Originalpublikation Contreras JA, Spencer C, DeWees T et al (2019) Eliminating postoperative radiation to the pathologically node-negative neck: long-term results of a prospective phase II study. *J Clin Oncol* Oct 1;37(28):2548–2555.

- ✉ Erik Haehl
Erik.haehl@uniklinik-freiburg.de
- ✉ PD Dr. Dr. Nils H. Nicolay
Nils.nicolay@uniklinik-freiburg.de

¹ Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Robert-Koch-Str. 3, 79106 Freiburg, Deutschland

Das mittlere Alter betrug 56 Jahre (Spanne 31–81 Jahre), 58 Patienten (79%) waren Männer und 47 Patienten (65%) hatten eine positive Raucheranamnese. Die Tumorkompositionen verteilten sich auf Mundhöhle (14-mal), Oropharynx (37-mal), Hypopharynx (4-mal), Larynx (16-mal) und eine unbekannte Primärtumorlokalisation. Bei 67 Patienten (93%) lagen fortgeschrittene Tumorstadien (III/IV) vor, wobei 71% der Tumoren die Mittellinie erreicht oder überschritten hatten. Bei keinem Patienten wurden die kontralateralen Lymphabflusswege bestrahlt. Bei 17 Patienten (24%) wurde bei pathologisch tumorfreien bilateralen Lymphabflusswegen (pN0) lediglich das Tumorbett bestrahlt. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 53 Monaten zeigte sich bei 2 Patienten ein Therapieversagen der nichtbestrahlten, zuvor pathologisch tumorfreien Halsseite. Bei beiden Patienten lag jedoch auch im Primärtumorbereich ein Lokalrezidiv vor. Demnach ergab sich insgesamt eine Tumorkontrolle der nichtbestrahlten Halsseiten von 97% (95%-Konfidenzintervall 93,4–100%). Die 5-Jahres-Raten für die lokale Kontrolle, die lokoregionäre Kontrolle, das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben betragen jeweils 84%, 93%, 60% bzw. 64%. Bezüglich der Lebensqualität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Ausgangswert vor Bestrahlung und der Erhebung nach 12 bzw. 24 Monaten ($p > 0,05$).

Schlussfolgerung der Autoren Der Verzicht auf eine postoperative Bestrahlung der pathologisch tumorfreien Halsseite führte bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich zu exzellenten Tumorkontrollraten ohne Verschlechterung der langfristigen Lebensqualität.

Kommentar

Die generelle Notwendigkeit sowie die Ausdehnung der postoperativen Bestrahlung der Lymphabflusswege bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen orientieren sich für ge-

wöhnlich am Risiko für eine okkulte Metastasierung in die Lymphknoten. Während eine unilaterale Bestrahlung in mehreren Konsensusarbeiten nur bei kleinen, klar lateralierten Tumoren, insbesondere im Bereich von Oropharynx und Mundhöhle, als akzeptabel diskutiert wurde, stellte bisher ein Erreichen der Mittellinie durch den Primärtumor eine klare Indikation zur ausgedehnten bilateralen Bestrahlung der zervikalen Lymphabflusswege dar [2, 3].

Die vorliegende Studie von Contreras und Kollegen legt jetzt trotz der offensichtlichen Limitationen Daten vor, die die klinisch praktizierte Risikobewertung einer Mittellinienbeteiligung für die zervikale Metastasierung überdenken lassen. Obwohl eine deutliche Mehrheit der eingeschlossenen Patienten eine Beteiligung oder ein Überschreiten der Mittellinie durch den Primärtumor aufwies, konnte im längerfristigen Follow-up von fast 5 Jahren nur bei 2 Patienten ein regionäres Rezidiv an der nichtbestrahlten, initial nodal-negativen Halsseite nachgewiesen werden, zumal bei beiden Patienten jeweils auch ein lokales Rezidiv vorlag. Obwohl das Risiko auf der Basis früherer Arbeiten mit mehr als 12 % deutlich höher vermutet wird, zeigen ältere Untersuchungen zur zervikalen Lymphanatomie keine klaren Hinweise für eine Verbindung mit den kontralateralen Lymphknotenstationen [4, 5]. Bemerkenswert an den vorliegenden Daten ist außerdem, dass bei einer bilateralen pN0-Situation bei etwa einem Viertel der Patienten komplett auf die Bestrahlung der zervikalen Lymphabflusswege verzichtet wurde. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass mehr als 90 % der eingeschlossenen Patienten bilateral ausgedehnt chirurgisch gestaged wurden und zwar in einem ausgewiesenen Tumorzentrum. Die verbliebenen 10 % erhielten bei fehlendem pathologischen Nachweis von Lymphknotenmetastasen zumindest eine unilaterale Neck-Dissection und zusätzlich eine zervikale [¹⁸F]FDG-PET/CT-Bildgebung. Dies mag trotz des Vorliegens einer Hochrisikokonstellation der behandelten Patienten zu den exzellenten regionären Kontrollraten beigetragen haben. Das Therapieversagen im Bereich der nichtbestrahlten Halsseite bei zwei Patienten diskutieren die Autoren vor allem in Hinblick auf das jeweils parallel aufgetretene lokale Rezidiv, das zu einer erneuten Tumoraussaat geführt haben könnte. Dies ist insofern plausibel, als die Rezidivierung im Bereich des nichtbestrahlten Halses jeweils deutlich verzögert nach der Therapie auftrat. Außerdem erscheint aufgrund der ausgedehnten Veränderungen der lymphatischen Anatomie durch die vorangegangene Operation eine Remodellierung des Abflusses mit sekundärer Drainage zur kontralateralen Seite hin durchaus möglich. Andererseits müsste das Problem einer sekundären Verschiebung des Abflusses zur Gegenseite auch bei ausgedehnter lymphatischer Tumormast berücksichtigt werden, so dass bei ausgedehntem ipsilateralem Lymphknotenbefall und Verzicht auf die kontralaterale Bestrahlung die regionären Rezidivraten auch kontralateral

erhöht sein könnten. In der vorliegenden Studie waren im Mittel nur 2 von durchschnittlich 28,5 dissezierten Lymphknoten vom Tumor befallen.

Obwohl diese vielversprechende Studie das Dilemma einer möglichen Übertherapie in der postoperativen Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren klar aufzeigt, unterliegt ihre Interpretation den natürlichen Limitationen einer monozentrischen Phase-II-Studie. Das Fehlen von Kontrollgruppe, Randomisierung und Verblindung kann mögliche untersucherbedingte Verzerrungen oder eine Beeinflussung der Selbsteinschätzung der Patienten in der Bewertung der Lebensqualität nicht ausschließen. Dennoch bietet die Arbeit zum ersten Mal überzeugende und prospektiv erhobene Ergebnisse einer limitierten Bestrahlung der zervikalen Lymphabflusswege für ein Hochrisikokollektiv von Patienten mit Kopf-Hals-Tumor.

Die Reduktion des Behandlungsvolumens ging in der vorliegenden Arbeit mit einem zu erwartenden deutlichen Erhalt von therapiebezogener Lebensqualität einher. Dies lässt indirekt auch auf die niedrigen therapieassoziierten Toxizitäten schließen. Weder in der globalen Lebensqualität noch in den verschiedenen getesteten funktionellen Domänen konnte eine nachhaltige Verschlechterung im Vergleich zur Ausgangssituation vor Bestrahlung festgestellt werden. Insbesondere die Xerostomieraten, die sich in den ersten 6 Monaten noch erhöht zeigten, lagen im längerfristigen Verlauf nicht mehr signifikant über dem Ausgangsniveau. Allerdings ist einschränkend zu sagen, dass der Einschluss in die Studie und damit auch die Erhebung der Ausgangswerte für die Lebensqualität erst nach abgeschlossener Operation erfolgten, so dass die chirurgischen Einschränkungen trotz guter Ergebnisse für die Strahlentherapie möglicherweise dennoch nachhaltig die Lebensqualität der analysierten Patienten beeinträchtigten. Zahlreiche Studien haben diese Einschränkungen der postoperativen Lebensqualität in Abhängigkeit von der Ausdehnung von Resektion und ND nachgewiesen (Diskussion in [6]). Andererseits haben prospektive Erfassungen der Lebensqualität auch für die konventionelle postoperative Strahlentherapie deutliche Einschränkungen im Vergleich zur alleinigen Operation nahegelegt. Und in der Therapiesequenz gibt es Hinweise darauf, dass die Bestrahlung als deutlich schlimmer als die Operation von den Patienten wahrgenommen wird [7]. Insofern kann die Reduktion des Bestrahlungsvolumens auch hinsichtlich der Lebensqualität noch deutlich zur Therapieoptimierung beitragen. Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich einer verbesserten Verträglichkeit durch Volumenreduktion hat auch eine vorangegangene niederländische Arbeit von Navran und Kollegen demonstriert. Hier wurden in einer randomisierten Studie auf 3 mm verringerte PTV-Sicherheitssäume bei täglicher Bildgebung mit einem Standard von 5 mm verglichen; die beeindruckenden Ergebnisse zeigten auch hier bei gleichwertiger lokoregionärer Kontrolle

und Überleben eine signifikant reduzierte Akut- und Spättoxizität [8].

Fazit

Die vorgestellte Arbeit von Contreras et al. legt den Schluss nahe, dass bei der multimodalen Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen ein Verzicht auf die postoperative Bestrahlung der nichtbefallenen Halsseite(n) unter bestimmten Voraussetzungen eine sichere und effektive Tumorthherapie bietet, jedenfalls dann, wenn ein chirurgisches Staging der zervikalen Lymphknoten vorausging. Gewöhnlich legitimierten sich in der Vergangenheit aggressive Therapieansätze durch hohe Tumorkontrollraten, allerdings mit dem Manko einer möglichen Übertherapie prognostisch günstigerer Subgruppen. Die Arbeit reiht sich ein in gegenwärtige Forschungsbemühungen um eine Therapiedeeskalation von noch weiter zu definierenden Subgruppen. Neben noch zu bestätigenden Therapieansätzen zur Deintensivierung von begleitender Chemotherapie und Bestrahlungsdosen könnte die Reduktion des Behandlungsvolumens auch helfen, die Toxizitäten der Strahlentherapie zu verringern und die Lebensqualität zu erhalten.

Erik Haehl und Nils H. Nicolay, Freiburg

Interessenkonflikt E. Haehl und N.H. Nicolay geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Contreras JA et al (2019) Eliminating postoperative radiation to the pathologically node-negative neck: long-term results of a prospective phase II study. *J Clin Oncol* 37(28):2548–2555
2. Biau J et al (2019) Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 update. *Radiother Oncol* 134:1–9
3. Evans M, Beasley M (2018) Target delineation for postoperative treatment of head and neck cancer. *Oral Oncol* 86:288–295
4. Al-Mamgani A et al (2017) Contralateral regional recurrence after elective unilateral neck irradiation in oropharyngeal carcinoma: a literature-based critical review. *Cancer Treat Rev* 59:102–108
5. Larson DL et al (1965) Lymphatics of the mouth and neck. *Am J Surg* 110(4):625–630
6. Rathod S et al (2015) A systematic review of quality of life in head and neck cancer treated with surgery with or without adjuvant treatment. *Oral Oncol* 51(10):888–900
7. Mucke T et al (2015) Quality of life after different oncologic interventions in head and neck cancer patients. *J Craniomaxillofac Surg* 43(9):1895–1898
8. Navran A et al (2019) The impact of margin reduction on outcome and toxicity in head and neck cancer patients treated with image-guided volumetric modulated arc therapy (VMAT). *Radiother Oncol* 130:25–31



Pravastatin kann strahleninduzierte Fibrosen im Kopf-Hals-Bereich reduzieren

Thomas B. Brunner¹

Online publiziert: 21. November 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Zielsetzung PRAVACUR, eine Phase-II-Studie, untersuchte die Wirksamkeit von Pravastatin als antifibrotisches Medikament bei Patienten mit manifester kutaner und/oder subkutaner Fibrose nach einer komplettierten Strahlentherapie oder Radiochemotherapie [3].

Patienten und Methode Haupteinschlusskriterien für die Patienten waren ein Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region in Remission, eine radiogene Fibrose (RIF) vom Grad ≥ 2 nach den Kriterien der National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria v4.0 (CTCAE), kutan oder subkutan, und keine vorausgegangene Therapie mit Statinen oder Fibraten. Die Patienten erhielten 40 mg/Tag Pravastatin über 12 Monate. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Reduktion der Dicke der radiogenen Fibroseplatte um mehr als 30 % im Ultraschall nach 12 Monaten. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die Reduktion des Schweregrads der RIF nach den CTCAE-Kriterien, die Verträglichkeit von Pravastatin und die Lebensqualität.

Ergebnisse Zwischen Februar 2011 und April 2016 wurden 60 Patienten mit einer RIF in die Studie eingeschlossen, die bei 37, 22 und einem Patienten jeweils einen Grad 2, 3 und 4 nach CTCAE-Kriterien erreichte. Das mittlere Intervall zwischen der Diagnose der RIF und dem Beginn der Therapie mit Pravastatin betrug 17,1 Monate. Insgesamt 18 Pa-

tienten hatten eine Behandlung mit Pravastatin über nur <11 Monate aus folgenden Gründen: Bei 8 Patienten (13 %) wurde es wegen Nebenwirkungen \geq Grad 2 und bei 5 Patienten wegen eines Widerrufs der Einwilligung abgesetzt; darüber hinaus hatten 5 Patienten ein Rezidiv bzw. verstarben, ohne dass dafür Pravastatin kausal verantwortlich war. Weitere 2 Patienten verpassten die Ultraschalluntersuchung beim 12-Monats-Follow-up. Im Kollektiv der 40 Patienten, bei denen die Ultraschalluntersuchung zum Ausgangspunkt und 12 Monate nach Behandlungsbeginn durchgeführt wurde, reduzierte sich die RIF-Dicke um ≥ 30 % bei 15/42 Patienten (36 % vs. 95 %; Konfidenzintervall [95 %-KI] 21,6–52 %). Nach 12 Monaten war der Schweregrad der RIF bei 50 % der Patienten geringer als vor Beginn der Studienmedikation ($n=21$; 95 %-KI 34,2–65,8 %). In puncto Lebensqualität, Stimmungslage und Sozialfunktionen hatte sich der Zustand signifikant verbessert. Pravastatin wurde gut vertragen und hatte nur eine niedrige Rate an Grad-3- ($n=1$, Myalgie) und Grad-2-Toxizitäten ($n=3$, Myalgie/Arthralgie und Ösophagitis).

Schlussfolgerung der Autoren Diese prospektive Phase-II-Studie unterstützt die Hypothese der Umkehrbarkeit einer strahleninduzierten Fibrose. Sie zeigt, dass Pravastatin (40 mg/Tag über 12 Monate) bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und einer (sub)kutanten Fibrose vom Grad ≥ 2 nach Strahlentherapie antifibrotisch wirksam ist.

Originalpublikation Bourgier C, Auperin A, Rivera S, Boisselier P, Petit B, Lang P, Lassau N, Taourel P, Tetreau R, Azria D, Bourhis J, Deutsch E, Vozenin MC (2019) Pravastatin Reverses Established Radiation-Induced Cutaneous and Subcutaneous Fibrosis in Patients With Head and Neck Cancer: Results of the Biology-Driven Phase 2 Clinical Trial Pravacur. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 104(2):365–373. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.02.024>. Epub 2019 Feb 15. PubMed PMID: 30776452

✉ Prof. Dr. med. Thomas B. Brunner
thomas.brunner@med.ovgu.de

¹ Universitätsklinik für Strahlentherapie, Medizinische Fakultät, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, Deutschland

Kommentar

Radiogene fibrotische Veränderungen stellen eine unerfreuliche chronische Therapiefolge dar, und alle derzeit verfügbaren therapeutischen Maßnahmen sind dagegen nahezu wirkungslos. Präklinische biologische Modelle und klinische Studien unterstützen die Hypothese, dass es sich bei der Fibrose um einen dynamischen Prozess handelt, der teilweise reversibel ist. Unter den Medikamenten, die mit dem Ziel eingesetzt wurden, eine RIF therapeutisch anzugehen, befinden sich so unterschiedliche Substanzen wie Super-

oxiddismutase, Vitamin E, Pentoxifyllin oder zielgerichtete Inhibitoren des Transforming Growth Factor (TGF- β 1), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) und seines Rezeptors (PDGF-R), Connective Tissue Growth Factor (CTGF) und Inhibitoren des Rho/ROCK intracellular Signalling Pathway, unter die auch die Statine fallen [1].

Statine gehören weltweit zu den häufigsten verschriebenen Medikamenten und werden zur Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Apoplex eingesetzt, wobei Atorvastatin gefolgt von Pravastatin in dieser Eigenschaft am wirksamsten sind [2]. Diese Medikamente hemmen die HMG-CoA-Reduktase und senken das LDL-Cholesterin. Daneben blockieren Statine aber auch den Rho/ROCK-Signalweg durch eine Inhibierung der Isoprenylierung. Präklinische Studien haben gezeigt, dass Pravastatin in einem Rattenmodell eine Strahlenenteropathie abschwächen und eine RIF des Darms reduzieren konnte [3]. Die Blockade der Umdifferenzierung von Fibroblasten in Myofibroblasten ist einer der Mechanismen, die dafür als wichtig erachtet werden, denn Myofibroblasten produzieren extrazelluläre Matrix und aktivieren das Wundheilungsprogramm chronisch. Diese radiobiologische Erkenntnis am Darm wurde in der vorgestellten Studie wegen der klinisch besseren Quantifizierbarkeit des antifibrotischen Effekts an Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und RIF eingesetzt.

Trotz der heute deutlich verbesserten Bestrahlungstechniken durch die IMRT, etc. lag in einer Studie von Nevens [4] die höhergradige Fibroserate (>Grad 2) bei Patienten mit einer vorausgegangenen Neck-Dissektion 6 Monate nach Abschluss der Radiotherapie immerhin bei 71 %. Die klinische Bedeutung einer Fibrose ergibt sich aus Bewegungseinschränkungen des Halses, aus Lymphödemen, Trismus und Dysphagie.

Die besondere Bedeutung der hier kommentierten Studie liegt darin, dass es sich um die erste prospektive Phase-II-Studie zur Behandlung einer durch Strahlentherapie induzierten Fibrose mit Statinen handelt. Das Studiendesign war vorausschauend gewählt. Von den in 5 Jahren rekrutierten 61 Patienten mit entsprechend ausgeprägten Fibrosen konnten in der einarmigen Studie 40 Patienten in die Endauswertung aufgenommen werden. Bei dieser Patientenzahl wäre ein randomisiertes Vorgehen nicht zielführend gewesen. Eine weitere Stärke der Studie ist die Wahl des primären Endpunkts der Reduktion der Fibrosedicke in der Messung des Hochfrequenzultraschalls nach 12 Monaten. Dabei haben die Autoren nicht vergessen, bei den sekundären Endpunkten auch Lebensqualitätsdaten einzubeziehen, um so das Bild abzurunden. Eine besondere Herausforderung bestand darin, dass Pravastatin in der täglichen Maximaldosis von 40 mg gegeben werden musste, um eine antifibrotische Wirksamkeit überhaupt erkennen zu können. Daher wundert es nicht, dass 8 Patienten wegen Nebenwirkungen des

Toxizitätsgrads ≥ 2 die Medikation weniger als 11 Monate durchhielten. Bezogen auf die 60 behandelnden Patienten waren dies 13 %. Die beobachteten Nebenwirkungen waren typisch für Statine und umfassten Myalgien, Arthralgien, abdominale Schmerzen und Ösophagitis. Insgesamt wurde die Medikation aber gut vertragen. Der primäre Endpunkt, eine Reduktion der Fibrosedicke um mehr als 30 %, wurde in ca. einem Drittel der Patienten erreicht, die Pravastatin wenigstens 11 Monate lang einnahmen. Besonders interessant ist eine Subgruppenanalyse von 19 Patienten, die der zusätzlichen histologischen Verifizierung der Fibrose zustimmten. Bei 14 der 19 untersuchten Patienten zeigte die pathohistologische Untersuchung von Hautstanzen eine kutane und subkutane Normalisierung, die gekennzeichnet war von einer Reduktion von Immunzellen und einer Restitution der Dicke der Epidermis. Von besonderem klinischem Interesse für die Strahlentherapie dürfte es sein, ähnliche Behandlungsansätze bei der Behandlung von Lungenfibrosen zu testen. Die exzellente Quantifizierbarkeit der pulmonalen Fibrose in der Computertomografie würde hierfür einen harten Endpunkt bieten. Zurzeit rekrutieren drei Studien, die den Einsatz unterschiedlicher ACE-Hemmer zur Prophylaxe der radiogenen Lungenfibrose testen.

Fazit

Die Studie macht erstmals in einer prospektiven Untersuchung darauf aufmerksam, dass RIF reversibel sind. Gezeigt wird das hier exemplarisch an Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nach Radiotherapie. Da die biologischen Mechanismen der Fibrose auch in anderen Organen Ähnlichkeiten zum Kopf-Hals-Bereich aufweisen, besteht begründete Hoffnung, dass ähnliche Ansätze auch dort zum Erfolg führen können.

Thomas B. Brunner, Magdeburg

Interessenkonflikt T.B. Brunner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Westbury CB, Yarnold JR (2012) Radiation fibrosis—current clinical and therapeutic perspectives. *Clin Oncol* 24(10):657–672. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2012.04.001> (Epub 2012 May 18. Review. PubMed PMID: 22608361)
- Gresser U, Gathof BS (2004) Atorvastatin: gold standard for prophylaxis of myocardial ischemia and stroke—comparison of the clinical benefit of statins on the basis of randomized controlled endpoint studies. *Eur J Med Res* 9(1):1–17 (Review. PubMed PMID: 14766335)
- Haydont V, Bourcier C, Pocard M, Lusinchi A, Aigueperse J, Mathé D, Bourhis J, Vozenin-Brotans MC (2007) Pravastatin Inhibits the Rho/CCN2/extracellular matrix cascade in human fibrosis ex-

- plants and improves radiation-induced intestinal fibrosis in rats. *Clin Cancer Res* 13(18 Pt 1):5331–5340 (PubMed PMID: 17875761)
4. Nevens D, Duprez F, Daisne JF, Laenen A, De Neve W, Nuyts S (2017) Radiotherapy-induced dermatitis is a strong predictor for late fibrosis in head and neck cancer. The development of a predictive model for late fibrosis. *Radiother Oncol* 122(2):212–216. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.08.013> (Epub 2016 Sep 20. PubMed PMID: 27663951)