



Sollen fortgeschrittene Magenkarzinome zukünftig nur mehr laparoskopisch operiert werden?

Werner Hohenberger¹

Angenommen: 8. Januar 2021 / Online publiziert: 9. März 2021
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Begründung und Ziele der Arbeit Laparoskopische Resektionen werden mittlerweile weltweit bei allen gastrointestinalen Karzinomen durchgeführt. Es wird jedoch weiterhin diskutiert, ob dadurch nicht das Risiko vor allem einer Peritonealkarzinose und lokaler Rezidive erhöht wird. Dies sollte mit dieser randomisierten Studie im Sinne einer Äquivalenzstudie bei distalen Magenkarzinomen geprüft werden.

Patientengut und Methoden Im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie wurden in einem Zeitraum von dreieinhalb Jahren 1050 Patienten mit einem histologisch gesicherten, lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom eingeschlossen, das für eine distale Resektion geeignet erschien. Weitere wesentliche Einschlusskriterien waren: ECOG-Performance-Score 0 oder 1; ASA I–III; klinisches Tumorstadium T2–4a und allenfalls „begrenzte“ perigastrische Lymphknotenmetastasen, keine vorausgegangene neoadjuvante Therapie. Bei der Randomisierung wurde nach dem Chirurgen stratifiziert. Die Patienten sollten entweder laparoskopisch ($n=524$) oder offen ($n=526$), jeweils mit einer D-2-Dissektion der Lymphknoten operiert werden (Dissektion der Lymphknoten entlang der A. lienalis und A. hepatica communis).

37 bzw. 39 Patienten wurden ausgeschlossen, u. a. wegen fehlender Einverständniserklärung: $n=9$ bzw. 11; nur palliative Resektion: $n=10$ bzw. 7; fehlendes Follow-up: $n=9$ bzw. 6; postoperativer Tod: $n=2$ bzw. 3. Letztlich konnten also in jedem Arm 492 bzw. 482 Patienten analysiert werden. Die beiden Gruppen unterschieden sich bezüglich der

relevanten Charakteristika nicht. Hauptzielkriterium war die rezidivfreie 3-Jahres-Überlebensrate (RFS).

Ergebnisse Das Durchschnittsalter der laparoskopisch operierten Patienten lag bei 59,8 Jahren, das der offen operierten bei 59,4, der BMI bei 23,5 kg/m² bzw. 23,7 kg/m². 12 laparoskopische Operationen wurden konvertiert (2,4%). Durchschnittlich wurden 46,8 bzw. 47,2 Lymphknoten entfernt.

Bei den laparoskopisch operierten Patienten traten weniger postoperative Komplikationen auf (15,7 % vs. 23,4%; $p=0,0027$), und der postoperative Krankenhausaufenthalt war kürzer (8,8 vs. 9,1 Tage, $p=0,0047$). In 27,8 % bzw. 25,9 % lagen pT1-Karzinome und in 24,2 % bzw. 22,6 % pT4-Karzinome vor. Lymphknotenmetastasen wiesen 54,7 % bzw. 54,6 % der Patienten auf. 60,6 % bzw. 62,0 % der Patienten erhielten eine postoperative Chemotherapie.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36,3 Monaten lag die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei 90,6 % bzw. 90,3 % und das RFS bei 80,3 % bzw. 81,3 %. Das Rezidivmuster zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Peritonealkarzinose in 8,1 % bzw. 7,8 %; Lokalrezidive in 2,0 % bzw. 3,1 %, hierbei $p=0,60$). Nach multivariater Analyse und Stratifizierung des Chirurgen lag die Hazard Ratio bei 1,035 ($p=0,827$ und für Nichtunterlegenheit 0,39) und nach Stratifizierung der Tumorstadien bei 1,020 ($p=0,900$ und für Nichtunterlegenheit bei 0,030). Damit sind die onkologischen Ergebnisse bezüglich des Operationsvorgehens (laparoskopisch oder offen) nach drei Jahren Nachbeobachtung äquivalent.

Schlussfolgerung der Autoren In Bezug auf das rezidivfreie Überleben ist die laparoskopische Resektion fortgeschrittener distaler Magenkarzinome der offenen Operation gleichwertig und könnte zur potenziellen Standardoperation werden. Die Autoren weisen allerdings auch darauf hin, dass ihre Ergebnisse nicht verallgemeinert werden dürfen, wobei

Originalpublikation Hyung WJ, Yang H-K, Park Y-K et al (2020) Long-term outcomes of laparoscopic distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer. The KLASS-02-RCT randomized clinical trial. *JCO* 38:3304–3313

✉ Prof. Dr. med. Dr. h.c. Werner Hohenberger
werner.hohenberger@uk-erlangen.de

¹ Am Gründla 23, 91074 Herzogenaurach, Deutschland

sie insbesondere die ausreichende Erfahrung des Chirurgen herausheben.

Kommentar

Die vorliegende Publikation aus Korea zeigt, dass auch fortgeschrittene Magenkarzinome mit gleich guten onkologischen Langzeitergebnissen laparoskopisch im Vergleich zum konventionellen, offenen Verfahren reseziert werden können, auch wenn in dieser Studie nur Karzinome eingeschlossen waren, die durch eine distale Resektion operiert werden konnten. Die hohe chirurgische Qualität sowohl der laparoskopisch wie offen operierten Patienten lässt sich aus der niedrigen Konversionsrate von 2,4%, einer hohen Ausbeute von fast 50 dissezierten Lymphknoten, einer postoperativen Letalität von 0,5% und einer RFÜ von 80% nach drei Jahren medianer Nachbeobachtungszeit ablesen. Daran ändert auch der relativ hohe Anteil von Frühkarzinomen um die 27% nichts (s. fortgeschrittene Karzinome als Einschlusskriterium), ebenso wenig wie die in Asien viel häufiger praktizierte ausschließlich adjuvante Chemotherapie, die dort als Standardtherapie angesehen wird. Nahezu identische Ergebnisse hatte bereits eine im Jahr 2019 publizierte Studie aus China erzielt [1].

Inwieweit sind nun diese Ergebnisse auf westliche Verhältnisse übertragbar?

Die deutschen Leitlinien zur Behandlung des Magenkarzinoms, zuletzt im August 2019 überarbeitet, besagen, dass bei Magenfrühkarzinomen eine laparoskopische subtotale distale Resektion oder Gastrektomie durchgeführt werden kann und einer offenen Resektion onkologisch gleichwertig ist. Des Weiteren, dass sich laparoskopische Resektionsverfahren bei fortgeschrittenen Tumoren (>T2) aktuell in der Evaluierung befinden, sich jedoch vergleichbare Effekte wie bei der Behandlung von Frühkarzinomen abzeichnen [2].

Trifft dies auf die westliche Hemisphäre wirklich zu? Die meisten Studien kommen nämlich aus Asien, wo die Inzidenz für Magenkarzinome um ein Mehrfaches höher liegt, die Zentralisierung stärker ausgeprägt ist und die Patienten deutlich schlanker als wir sind mit einem BMI zwischen 22 und 24 kg/m². Letzteres hat vor allem für die laparoskopische Operation relevante Bedeutung, da Präparateinrisse mit zunehmendem BMI häufiger zu erwarten sind – mit Einfluss vor allem auf eine nachfolgende Peritonealkarzinose. Zur Orientierung über die Studienlage aus westlicher Sicht:

Im Jahr 2015 wurde aus den USA nur eine Matched-pair-Studie veröffentlicht mit 87 Patienten, bei denen innerhalb eines Zeitraums von siebeneinhalb Jahren laparoskopisch ein Magenkarzinom entfernt worden war, davon in einem Drittel durch totale Gastrektomie. Sie wurden mit offen resezierten Patienten verglichen [3]. Die Konversionsrate

lag offenbar bei 30%, die Anzahl entfernter Lymphknoten bei median 20 und die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate knapp über 80%, dabei für die laparoskopisch Operierten geringfügig besser bei einem Anteil des Stadiums I von 63%. Der mediane BMI wurde mit 28 kg/m² bestimmt. Zusammenfassende Bewertung dieser Studie: sehr kleine Patientenzahl, sehr langer Erhebungszeitraum, sehr hohe Konversionsrate, durchschnittliches onkologisches Langzeitergebnis, kein Unterschied zwischen offenem oder laparoskopischem Vorgehen.

In den zertifizierten Magenkarzinomzentren in Deutschland werden median 22 Patienten jährlich operiert, maximal 35. Die postoperative Letalität schwankt zwischen 0 und 13% [4]. Die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate dürfte bei einer R0-Resektion um 60% liegen und der BMI der operierten Patienten um 27 kg/m². So einfach können also die asiatischen Ergebnisse mit entsprechenden Schlussfolgerungen nicht auf die westliche Hemisphäre übertragen werden.

Fazit

Grundsätzlich können auch fortgeschrittene Magenkarzinome mit gleich guten onkologischen Langzeitergebnissen laparoskopisch reseziert werden im Vergleich zum konventionellen, offenen Verfahren. Die hohe chirurgische Qualität der koreanischen Chirurgen sowohl bei den laparoskopisch wie offen operierten Patienten erhellt die niedrige Konversionsrate. Im Nebensatz haben deshalb die koreanischen Autoren auf eine ausreichende Erfahrung der Chirurgen hingewiesen, um herausragende Ergebnisse erzielen zu können. Ob diese Ergebnisse bei durchschnittlich 22 operierten Patienten pro Jahr in deutschen Magenkarzinomzentren erreicht werden können und dies zudem eine nachhaltige Ausbildung erlaubt, kann man bezweifeln.

Es bräuchte auch im Westen dringende randomisierte Studien zur Vergleichbarkeit der laparoskopischen mit der offenen Resektion fortgeschrittener Magenkarzinome. Dann wird sich zeigen, ob ein Analogieschluss mit dem Osten erlaubt ist, nicht nur im Vergleich von „Lap.“ vs. „offen“.

Werner Hohenberger, Erlangen

Interessenkonflikt W. Hohenberger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Yu J, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, Wang K, Suo J, Tao K, He X, Wei H, Ying M, Hu W, Du X, Hu Y, Liu H, Zheng C, Li P, Xie J, Liu F, Li Z, Zhao G, Yang K, Liu C, Li H, Chen P, Ji J,

- Li G (2019) Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: the CLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA* 321(20):1983–1992
2. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagoastralen Übergangs (Version 2, 2019) Langversion 2.0 – AWMF-Registernummer: 032/009OL
 3. Kelly KJ, Selby L, Chou JF, Dukleska K, Capanu M, Coit DG, Brennan MF, Strong VE (2015) Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric adenocarcinoma in the west: a case-control study. *Ann Surg Oncol* 22(11):3590–3596
 4. Deutsche Krebsgesellschaft, Zertifizierung, Onkologische Zentren, Magenkrebszentren, Zentrumsbericht 2020. Krebsgesellschaft.de/Jahresberichte Organkrebs-Zentren/DKG. Magenkrebszentren, Zentrumsbericht 2020.



Vulnerabilitäten bei Radiomics: Warum die populärste Radiomics-Signatur unbemerkt das Tumolvolumen gemessen hat

Florian Putz¹ · Rainer Fietkau¹

Angenommen: 8. Januar 2021 / Online publiziert: 3. Februar 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund und Ziel der Arbeit In den letzten Jahren wurde eine exponentiell zunehmende Zahl von Radiomics-Arbeiten veröffentlicht. Zu den bekanntesten zählt die grundlegende und mittlerweile mehr als tausendmal zitierte Arbeit von Aerts et al. [1], die mithilfe einer Radiomics-Signatur auf Basis von CT-Bilddaten das Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit NSCLC und Kopf-Hals-Karzinomen vorhergesagt konnte und in den Folgejahren von nicht weniger als drei weiteren Arbeiten extern validiert wurde. Die Aerts-Radiomics-Signatur wurde nun von Welch et al. über 4 Jahre nach deren Erstbeschreibung erneut unter die Lupe genommen.

Methode Die Autoren haben die prognostische Vorhersagekraft der Aerts-Radiomics-Signatur im ursprünglichen NSCLC-Trainingsdatensatz ($n=422$) und einem Kopf-Hals-Karzinom-Datensatz ($n=527$) erneut nachvollzogen. Dabei verwendeten sie sowohl die Originalbilddaten als auch Bilddaten mit zufälliger Voxelanordnung, um den Stellenwert der Texturanalyse zu überprüfen. Zusätzlich verglichen sie die prognostische Aussagekraft der Aerts-Radiomics-Signatur kritisch mit dem Tumolvolumen.

Ergebnisse Die Radiomics-Signatur zeigte eine signifikante prognostische Vorhersagekraft für das OS. Überraschenderweise ergab sich jedoch kein Unterschied in der Vor-

hersagekraft, ob die originalen CT-Bilddaten oder Bilder mit zufälliger Voxelanordnung für die Extraktion der Textur-Features verwendet wurden. Auch hatte die Radiomics-Signatur keine bessere Vorhersagekraft als das Tumolvolumen allein. In weitergehenden Analysen zeigten die Autoren, dass 3 von 4 Radiomics-Features und damit auch die gesamte Signatur hochgradig mit dem Tumolvolumen korrelierten (Spearman-Rho 0,76–0,99).

Schlussfolgerung der Autoren Die populäre Radiomics-Signatur ist nur ein Surrogat für das Tumolvolumen und die vordergründig gemessenen Intensitäts- und Textureigenschaften der Tumoren sind nicht relevant für die beobachtete prognostische Vorhersagekraft der Radiomics-Signatur.

Kommentar

Radiomics beschreibt typischerweise die Extraktion hunderter vordefinierter quantitativer Parameter, sog. Features, aus Segmentierungen in medizinischen Schnittbilddaten, die anschließend mittels statistischer und Maschinelernverfahren für Vorhersagen genutzt werden. Die extrahierten Features werden meistens in die vier Kategorien Intensität, Tumorform und Tumortextur sowie sog. Wavelet-Features, die nach vorangegangener Wavelet-Filterung entstehen, eingeteilt [1]. Mithilfe von Radiomics wurden beeindruckende prognostische Vorhersagen, aber auch Rückschlüsse auf Molekularpathologie und molekularbiologische Pathway-Aktivierungen in Tumoren auf der Basis von segmentierten CT- und MRT-Schnittbilddaten beschrieben, die weit über die Möglichkeiten konventioneller menschlicher Betrachtung hinausgingen. Radiomics wird daher als Schlüsseltechnologie für die personalisierte Onkologie gesehen, um aus medizinischen Bilddaten therapierelevante Einblicke in die zugrunde liegende räumlich heterogene Tumorbiologie mit besserer Repräsentativität und höherer zeitlicher Auflösung zu ermöglichen, als dies mit wiederholten Biopsien möglich ist [1–3]. Radiomics löste daher großen Enthusi-

Originalpublikation Welch ML, McIntosh C, Haibe-Kains B, Milosevic MF, Wee L, Dekker A, Huang SH, Purdie TG, O'Sullivan B, Aerts H, Jaffray DA (2019) Vulnerabilities of radiomic signature development: The need for safeguards. *Radiother Oncol* 130:2–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.10.027>.

✉ Dr. med. Florian Putz
florian.putz@uk-erlangen.de

¹ Department of Radiation Oncology, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstraße 27, 91054 Erlangen, Deutschland

asmus und eine jährlich steigende Anzahl an Publikationen aus, nicht zuletzt auch in der Radioonkologie.

Besondere Beachtung und Einfluss hatte dabei sicherlich die grundlegende Arbeit von Aerts et al. „Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach“, welche 2014 in *Nature Communications* veröffentlicht und mittlerweile über tausendmal zitiert wurde. In dieser Landmark-Studie reduzierten Aerts et al. zunächst 440 primär extrahierte Radiomics-Features auf eine Radiomics-Signatur oder eine Auswahl von lediglich 4 Features, welche jeweils nach Stabilität und prognostischer Vorhersagekraft aus den 4 Grundkategorien Intensitäts-, Form-, Textur- und Wavelet-Features ausgewählt wurden. Die ausgewählten 4 Radiomics-Features Energie (Intensität), Kompaktheit (Form), „grey level nonuniformity“ (Textur) und der HLH-Wavelet-Abkömmling wurden dann in einem Trainingsdatensatz aus 422 NSCLC-CT-Datensätzen mit einem einfachen Cox-Regressions-Modell auf das Gesamtüberleben gefittet. Das Radiomics-Modell konnten Aerts et al. in einem externen NSCLC-Datensatz, aber auch in zwei externen Kopf-Hals-Tumor-Datensätzen validieren. Mit einem C-Index (0,5 zufällige Vorhersage, 1,0 perfekte Vorhersage) von 0,65 bis 0,69 hat die Radiomics-Signatur dabei in allen 3 externen Datensätzen aus Radboud, Maastricht und Amsterdam eine gute und mit einem $p < 0,001$ auch hochsignifikante prognostische Vorhersagekraft gezeigt [1]. In den Folgejahren konnte dann die Aerts-Radiomics-Signatur sogar an 3 weiteren externen Datensätzen, u. a. aus Kanada, aber auch an einem Datensatz von 293 deutschen Kopf-Hals-Tumor-Patienten extern validiert werden [3–5]. Gerade diese sehr gute Generalisierbarkeit der Aerts-Radiomics-Signatur über CT-Scanner-Modelle und Kohorten hinweg war vielversprechend und wurde als Indiz für das „translationale Potenzial“ von Radiomics betrachtet, muss jedoch angesichts der hier zu besprechenden Ergebnisse in einem anderen Licht gesehen werden [1].

Über vier Jahre nach Erstveröffentlichung haben Welch und Koautoren nun die Aerts-Radiomics-Signatur mit einer in *Radiotherapy & Oncology* veröffentlichten Arbeit erneut überprüft. Die Schlussfolgerung der Autoren ist dabei sowohl spektakulär als auch ernüchternd zugleich und kann wie folgt zusammengefasst werden: Die populäre Radiomics-Signatur korrelierte in ihrer Auswertung hochgradig mit dem Tumolvolumen, und jede prognostische Vorhersagekraft leitete sich aus dieser zugrunde liegenden Abhängigkeit ab, während die vordergründig gemessenen Intensitäts- und Textureigenschaften keine prognostische Relevanz besaßen.

Welch et al. stützen ihre Schlussfolgerung auf mehrere Analysen. Im Zentrum steht die Anwendung der Aerts-Radiomics-Signatur auf voxelpermutierte CT-Bilder, in denen alle Voxel zufällig verteilt wurden und keinerlei Textur-

informationen mehr vorhanden waren. Erstaunlicherweise beobachten sie, dass die prognostische Aussagekraft der Signatur in den Datensätzen mit zufälliger Voxelanordnung nicht geringer war als in den ursprünglichen CT-Datensätzen mit erhaltener Texturinformation (Kopf-Hals-Validierungsdatensatz C-Index 0,64 vs. 0,64). Wichtig ist, dass für diese Analysen zwar die Voxelintensitäten in den CT-Bilddaten zufällig permutiert wurden, die Tumorsegmentierungen und damit die Tumolvolumeninformationen jedoch beibehalten wurden. Des Weiteren verglichen Welch et al. die prognostische Aussagekraft der Radiomics-Signatur mit der des Tumolvolumens allein und beobachteten dabei keinen Unterschied ($p = 0,90$). Dafür zeigte sich eine hochgradige Korrelation von 3 der 4 Radiomics-Features aus der Aerts-Signatur mit dem Tumolvolumen, und zwar sowohl im originalen NSCLC-Trainingsdatensatz als auch im Kopf-Hals-Validierungsdatensatz (Spearman-Rho 0,76–0,99). Am eklatantesten war diese Korrelation für das Textur-Feature „grey level nonuniformity“ (Rho 0,97 bzw. 0,99) und dessen Wavelet-Abkömmling (Rho jeweils 0,99; [6]). Bereits 2017 hatten Vallieres et al. eine hochgradige (lineare) Korrelation des Radiomics-Feature aus der Aerts-Signatur mit dem Tumolvolumen beschrieben [7]. Nach Volumennormalisierung reduzierte sich erwartungsgemäß die Volumenkorrelation, aber mit ihr auch die prognostische Aussagekraft der Features in der Signatur [6]. Lediglich das Form-Feature Kompaktheit, das die Kompaktheit eines Tumors im Verhältnis zu einer Kugel beschreibt, korrelierte wenig mit dem Tumolvolumen (Rho $-0,38$) und zeigte dann auch in einem Cox-Regressionsmodell neben dem Tumolvolumen eine unabhängige prognostische Aussagekraft. Zusätzlich zu der zugrunde liegenden Abhängigkeit der Radiomics-Signatur vom Tumolvolumen beobachteten die Autoren außerdem eine hochgradige Multikollinearität zwischen dem Textur-Feature „grey level nonuniformity“ und dessen Wavelet-Abkömmling, was zu Problemen mit der Cox-Modellierung führen kann und zeigt, dass die beiden Features redundant waren.

Die spannendere Frage ist jedoch: Warum wiesen der Großteil der Features und die resultierende Radiomics-Signatur eine so große Abhängigkeit vom Tumolvolumen auf? Hierzu muss man sowohl die Feature-Definition als auch den Prozess der Feature-Selektion in der Originalarbeit von Aerts et al. betrachten. Das Intensitäts-Feature Energie z. B. war definiert als die Summe der quadrierten Intensitäten aller Voxel innerhalb der Tumorsegmentierung und damit direkt von der Anzahl der Tum voxel und dem Tumolvolumen abhängig, aber auch der Voxelauflösung sowie der Schichtdicke.

Wie Welch et al. bemerken, hat vermutlich gerade der Prozess der Feature-Reduktion in der Arbeit von Aerts et al., bei der die stabilsten und prognostischsten Features ausgewählt wurden, dazu geführt, dass in erster Linie

Features mit zugrunde liegender, aber unbemerkter Volumenabhängigkeit selektioniert wurden, während andere Features entweder in den durchgeführten Test-Retest- oder Mehrfach-Konturier-Auswertungen zu instabil waren oder im NSCLC-Trainingsdatensatz keine ausreichende prognostische Aussagekraft hatten [6].

In einigen Punkten muss man jedoch die Schlussfolgerung der Autoren einschränken. Denn Aerts et al. haben in der Originalarbeit in der Tat die prognostische Aussagekraft der Radiomics-Signatur in drei externen Datensätzen gegenüber dem Tumolvolumen und dem TNM-Stadium verglichen und jeweils auch eine signifikante, zusätzliche prognostische Aussagekraft der Radiomics-Signatur zeigen können. Wobei diese zugegebenermaßen eher moderat ausfiel: (C-Index Radiomics + Tumolvolumen vs. Tumolvolumen allein: 0,65 vs. 0,63; 0,69 vs. 0,68 und 0,68 vs. 0,65). Außerdem haben Welch et al. zwar denselben NSCLC-Trainingsdatensatz wie in der Originalpublikation von Aerts et al. verwendet, der Kopf-Hals-Validierungsdatensatz stammte jedoch aus der Arbeit von Leijenaar et al. [5, 6]. Darüber hinaus erfolgte die Feature-Extraktion in der Arbeit von Welch et al. mittels der Open-Source-Software PyRadiomics, während Aerts et al. einen In-House-Matlab-Code verwendeten, was zu abweichenden Feature-Werten geführt haben wird.

Die Notwendigkeit zur kritischen Auseinandersetzung, Reproduzierbarkeit und Replizierbarkeit von wissenschaftlichen Ergebnissen sollte in keinsten Weise die wissenschaftliche Leistung von Aerts und Mitarbeitern schmälern. Im Gegenteil: Es ist sehr zu begrüßen, dass die Gruppe einen Großteil der verwendeten Daten sowie die umfassende Dokumentation zur verwendeten Methodik veröffentlicht haben.

Vor allem in den letzten Jahren wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, um das Potenzial von Radiomics in die Klinik zu übertragen. Die Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI) hat erfolgreich 169 Radiomics-Features unter Beteiligung von 25 Radiomics-Arbeitsgruppen standardisiert und gleichzeitig deutlich gemacht, dass ein großer Bedarf hierfür besteht [8]. Außerdem steht mittlerweile Open-Source-Software wie PyRadiomics zur Feature-Extraktion zur Verfügung, deren Verwendung empfohlen wird [6].

Jedoch hat auch das Streben nach einer weiteren Verbesserung der Methode stellenweise erhebliche Limitationen in den Veröffentlichungen zu Radiomics zutage gebracht. Fornacon-Wood et al. [9] hatten bei 70 % der identifizierten NSCLC-Radiomics-Arbeiten ≥ 6 methodische Einschränkungen identifiziert bei einem medianen Radiomics Quality Score (RQS) von 6 (mögliche Spannweite von -8 bis 36). Die Tatsache, dass 36 % der untersuchten Arbeiten lediglich eine interne und vor allem 13 % gar keine Validierung durchgeführt haben, muss vermutlich als Indiz dafür gese-

hen werden, dass noch ein allgemein unzureichendes Bewusstsein für das „overfitting“ von Maschinenlernmodellen oder „validation data leakage“ auch bei Peer-Reviewern und Editoren bestand [9, 10].

Eine Vielzahl von möglichen Einflussfaktoren kann die Ergebnisse von Radiomics-Studien beeinflussen. Diese reichen von der Bildakquisition über die Bildrekonstruktion und -segmentierung bis hin zu Feature-Extraktion und Modellierung. Reproduktion und Replikation der Arbeiten sind nur möglich, wenn genannte Parameter mit veröffentlicht werden [2, 10]. Die IBSI veröffentlichte eine 76 Punkte umfassende „reporting guideline“, die die erforderlichen Parameter auflistet. Darüber hinaus sind die Qualität und Limitationen von Radiomics-Arbeiten schwer für Gutachter, Editoren und Leser einzuschätzen. Scoring-Systeme wie der Radiomics Quality Score (RQS) von Lambin et al. [2], die methodische Limitationsliste von Fornacon-Wood et al. [9], aber auch der Tripod-Score zum Validierungsgrad einer Studie können bei einer umfassenden Bewertung von Radiomics-Arbeiten helfen [2, 9, 10]. Fachzeitschriften könnten die Veröffentlichung der „IBSI reporting guideline“ oder die Selbstbewertung anhand publizierter Scoring-Systeme bei Einreichung von Radiomics-Arbeiten einfordern, um die Qualität und Transparenz veröffentlichter Arbeiten zu verbessern. Darüber hinaus zeigt nicht zuletzt das Beispiel der populären Radiomics-Signatur von Aerts et al. den hohen Stellenwert der Mitveröffentlichung von Bilddaten für die Reproduktion von Radiomics-Arbeiten und die Weiterentwicklung des Gebiets.

Fazit Bei erneuter detaillierter Begutachtung einer populären, bereits mehrfach validierten Radiomics-Signatur hat sich erstaunlicherweise gezeigt, dass diese eine hochgradige Abhängigkeit vom Tumolvolumen aufwies und diese unbeabsichtigte Erfassung des Tumolvolumens zumindest für einen Großteil der beobachteten prognostischen Vorhersagekraft verantwortlich war. Radiomics-Modelle müssen eine zusätzliche prognostische Aussagekraft im Vergleich zu den akzeptierten Prognosefaktoren aufweisen und auf Konfundierung mit diesen untersucht werden. Nicht zuletzt hierfür ist die Integration der medizinisch-ärztlichen Expertise erforderlich.

Für die Bewertung von Radiomics-Arbeiten stehen mehrere Scoring-Systeme zur Verfügung. Wichtig ist vor allem, auf die Validierung der Modelle und die detaillierte Beschreibung der zahlreichen möglichen Einflussfaktoren zu achten, z. B. anhand der „IBSI reporting guideline“. Zur Reproduktion von Ergebnissen ist die zusätzliche Veröffentlichung der verwendeten Bilddaten und der Programmcodes sehr zu begrüßen.

Florian Putz und Rainer Fietkau, Erlangen

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt F. Putz und R. Fietkau geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, Bussink J, Monshouwer R, Haibe-Kains B, Rietveld D, Hoebers F, Rietbergen MM, Leemans CR, Dekker A, Quackenbush J, Gillies RJ, Lambin P (2014) Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* 5:4006. <https://doi.org/10.1038/ncomms5006>
- Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, Peerlings J, de Jong EEC, van Timmeren J, Sanduleanu S, Larue R, Even AJG, Jochems A, van Wijk Y, Woodruff H, van Soest J, Lustberg T, Roelofs E, van Elmpt W, Dekker A, Mottaghy FM, Wildberger JE, Walsh S (2017) Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 14(12):749–762. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.141>
- Grossmann P, Stringfield O, El-Hachem N, Bui MM, Rios Velazquez E, Parmar C, Leijenaar RT, Haibe-Kains B, Lambin P, Gillies RJ, Aerts HJ (2017) Defining the biological basis of radiomic phenotypes in lung cancer. *Elife*. <https://doi.org/10.7554/eLife.23421>
- Leger S, Zwanenburg A, Pilz K, Lohaus F, Linge A, Zöphel K, Kotzerke J, Schreiber A, Tinhofer I, Budach V, Sak A, Stuschke M, Balmann P, Rödel C, Ganswindt U, Belka C, Pigorsch S, Combs SE, Mönnich D, Zips D, Krause M, Baumann M, Troost EGC, Löck S, Richter C (2017) A comparative study of machine learning methods for time-to-event survival data for radiomics risk modelling. *Sci Rep* 7(1):13206. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13448-3>
- Leijenaar RT, Carvalho S, Hoebers FJ, Aerts HJ, van Elmpt WJ, Huang SH, Chan B, Waldron JN, O'Sullivan B, Lambin P (2015) External validation of a prognostic CT-based radiomic signature in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 54(9):1423–1429. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2015.1061214>
- Welch ML, McIntosh C, Haibe-Kains B, Milosevic MF, Wee L, Dekker A, Huang SH, Purdie TG, O'Sullivan B, Aerts H, Jaffray DA (2019) Vulnerabilities of radiomic signature development: the need for safeguards. *Radiother Oncol* 130:2–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.10.027>
- Vallières M, Kay-Rivest E, Perrin LJ, Liem X, Furstoss C, Aerts H, Khaouam N, Nguyen-Tan PF, Wang CS, Sultanem K, Seuntjens J, El Naqa I (2017) Radiomics strategies for risk assessment of tumour failure in head-and-neck cancer. *Sci Rep* 7(1):10117. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10371-5>
- Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts H, Andrearczyk V, Apte A, Ashrafinia S, Bakas S, Beukinga RJ, Boellaard R, Bogowicz M, Boldrini L, Buvat I, Cook GJR, Davatzikos C, Depeursinge A, Desserot MC, Dinapoli N, Dinh CV, Echezaray S, El Naqa I, Fedorov AY, Gatta R, Gillies RJ, Goh V, Götz M, Guckenberger M, Ha SM, Hatt M, Isensee F, Lambin P, Leger S, Leijenaar RTH, Lenkowitz J, Lippert F, Losnegård A, Maier-Hein KH, Morin O, Müller H, Napel S, Nioche C, Orhac F, Pati S, Pfahler EAG, Rahmim A, Rao AUK, Scherer J, Siddique MM, Sijtsma NM, Socarras Fernandez J, Spezi E, Steenbakkens R, Tanadini-Lang S, Thorwarth D, Troost EGC, Upadhaya T, Valentini V, van Dijk LV, van Griethuysen J, van Velden FHP, Whybra P, Richter C, Löck S (2020) The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology* 295(2):328–338. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>
- Fornacon-Wood I, Faivre-Finn C, O'Connor JPB, Price GJ (2020) Radiomics as a personalized medicine tool in lung cancer: separating the hope from the hype. *Lung Cancer* 146:197–208. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.05.028>
- Zwanenburg A (2019) Radiomics in nuclear medicine: robustness, reproducibility, standardization, and how to avoid data analysis traps and replication crisis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46(13):2638–2655. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04391-8>



Kurative Strahlentherapie von Oligometastasen: Langzeitergebnisse der SABR-COMET-Studie

Jürgen Dunst¹

Angenommen: 8. Januar 2021 / Online publiziert: 2. Februar 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund Vor etwa 25 Jahren wurde erstmals durch die Radioonkologen Hellman und Weichselbaum die Hypothese der Oligometastasierung formuliert [2]. Darin wird postuliert, dass Patienten mit wenigen Metastasen (also einem frühen Stadium IV einer Erkrankung) nicht nur eine makroskopische, sondern vermutlich auch eine mikroskopische Tumorlast haben, die etwa einem Stadium III oder sogar II entspricht. Die Idee war, diese Patienten dann auch wie ein Stadium III zu behandeln, also mit einer „kurativen“ lokalen Therapie und „adjuvanten“ medikamentösen Therapie.

So einfach diese Theorie auch erscheinen mag, die Umsetzung in der Klinik und die Durchführung von Studien waren schwierig. Dazu braucht man nämlich neben einer suffizienten und schnellen Bildgebung vor allem eine lokale Therapie, die effektiv, gut verträglich und problemlos mit der (leitliniengerechten) medikamentösen Therapie kombinierbar ist. Mit den modernen hochpräzisen Bestrahlungsmethoden steht eine solche Technik seit einigen Jahren zur Verfügung. Komplizierend kam und kommt aber hinzu, dass die rasante Entwicklung neuer medikamentöser Therapieformen, z. B. zielgerichteter Therapien oder Immuntherapien, das interdisziplinäre Interesse an Studien mit lokalen Therapieformen eher zurückgedrängt hat. Bisher gibt es aber immerhin schon mehrere randomisierte Studien, die alle einheitlich eine teilweise eindrucksvolle Überlebensverbesserung durch die additive lokale Therapie zeigen und damit die Oligometastasenhypothese belegen [1, 3, 5, 8].

Originalpublikation Palma DA, Olson R, Harrow S et al (2020) Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 38:2830–2838

✉ Prof. Dr. med. Jürgen Dunst
Juergen.Dunst@uksh.de

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

Die erste publizierte Studie war die SABR-COMET-Studie [6], deren Langzeitdaten jetzt veröffentlicht wurden [7].

Patientenkollektiv und Methodik In die randomisierte Phase-II-Studie konnten Patienten eingeschlossen werden, die 1–5 Metastasen bei kontrolliertem Primärtumor aufwiesen. Alle Metastasen mussten für eine hoch dosierte stereotaktische Strahlentherapie („stereotactic ablative body radiotherapy“ [SABR]) geeignet sein. Nach 1:2-Randomisation erhielten Patienten im Kontrollarm eine leitliniengerechte Systemtherapie; eine palliative Strahlentherapie symptomatischer Metastasen war erlaubt. Im experimentellen Arm wurden zusätzlich zur Systemtherapie alle Metastasen hoch dosiert bestrahlt („comprehensive treatment of oligometastases“ [COMET]); typische Regime waren Einzeitbestrahlungen mit 16–24 Gy oder 3–8 Fraktionen mit 30–60 Gy Gesamtdosis. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Ergebnisse Von 2012 bis 2016 wurden 99 Patienten an 10 Prüfzentren randomisiert. Die Primärtumoren waren Mammakarzinome, Bronchialkarzinome und kolorektale Karzinome (*N* jeweils 18), Prostatakarzinome (*N*=16) und andere Entitäten (*N*=29). Das mediane Follow-up lag bei 51 Monaten. Es gab einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (OS) im experimentellen Arm gegenüber der Kontrolle, und zwar sowohl im 5-J-OS mit 42,3 vs. 17,7% und im medianen OS mit 50 vs. 28 Monate (HR=0,47, *p*=0,006) als auch im progressionsfreien Überleben (5-J-PFS 17,3% vs. 0%, medianes PFS 11,6 vs. 5,4 Monate, *p*=0,001). Der Überlebensvorteil blieb in einer Post-hoc-Analyse, in der Patienten mit Prostatakarzinom ausgeschlossen wurden, gleich groß (5-J-OS 33,1% vs. 16,2%). Unerwünschte Ereignisse \geq Grad 2 waren in der ersten Publikation im Jahr 2019 bei 29% der Patienten im experimentellen Arm vs. 9% im Kontrollarm beobachtet worden; neue AE waren seitdem nicht aufgetreten. In der Lebensqualität gab es zwischen den beiden Armen keine Unterschiede.

Schlussfolgerungen der Autoren Der bereits in der ersten Publikation der Studie nachgewiesene Überlebensvorteil im experimentellen Therapiearm hat sich mit längerer Nachbeobachtungszeit stabilisiert und vergrößert. Die additive hoch dosierte Strahlentherapie der Oligometastasen war gut verträglich und hatte keinen negativen Effekt auf die Lebensqualität.

Kommentar

Der SABR-COMET-Trial kann nach meiner Einschätzung trotz des Designs (Phase II analog AMG) und der geringen Patientenzahl durchaus als „milestone study“ angesehen werden. Die absolute Differenz im Gesamtüberleben beträgt 25 %-Punkte; das ist im Stadium IV beachtlich und kann sich bei diesem Kollektiv durchaus messen mit den weltweit als Durchbruch gefeierten Erfolgen der Immuntherapie. Die additive Strahlentherapie war gut verträglich. Und andere Studien bestätigen die Daten. Es wird sicher noch etwas dauern, bis diese zielgerichtete Strahlentherapie von Oligometastasen in Leitlinien verankert wird. Bisher haben deshalb die Radioonkologen international diese Therapie zwar zunehmend eingesetzt, aber doch mit einer gewissen Zurückhaltung [4]. Zunehmend muss man sich als behandelnder Arzt aber fragen, inwieweit es ethisch vertretbar ist, eine solche Therapie geeigneten Patienten vorzuenthalten.

Natürlich kann man Kritik üben, und einzelne Aspekte der Studie und der Ergebnisse sind in der Tat diskussionsbedürftig:

1. Der randomisierte SABR-COMET-Trial war als „proof of principle“ konzipiert, und die Zahl von 99 randomisierten Patienten reichte für ein signifikantes Ergebnis aus. Dennoch ist die Studie zu klein für ein „practice-changing“. Weitere größere Studien sind wünschenswert, auch wenn alle bisher verfügbaren Daten das Konzept der additiven Lokalthherapie bestätigen.
2. Das Patientenkollektiv war, wie bei einer Proof-of-principle-Studie üblich, recht heterogen. Es muss also genauer geklärt werden, ob es spezielle Tumorentitäten gibt oder Subgruppen, die unterschiedliche Effekte zeigen.
3. Die lokale Kontrolle der initialen Metastasen wurde durch die Strahlentherapie nur geringfügig verbessert. Die absolute Differenz bei der lokalen Kontrolle war nämlich zwischen beiden Therapiearmen geringer als die absolute Differenz im Gesamtüberleben, und sie war im experimentellen Arm mit 63 % verhältnismäßig schlecht. Für diesen Widerspruch könnten aus unserer Sicht zwei Erklärungen infrage kommen, nämlich erstens „Pseudoprogressionen“ nach Strahlentherapie oder zweitens aboskopale Effekte. Nach hoch dosierter Strahl-

entherapie werden erfahrungsgemäß oft Pseudoprogressionen beobachtet, also Vergrößerungen von Läsionen in der Bildgebung, erhöhte KM-Aufnahmen oder Signalabnormalitäten im MRT. Gut bekannt ist dies bei der Radiochirurgie von Hirnmetastasen, aber auch bei der Behandlung von Lungen- und Lebermetastasen. Daher sind weitere Erfahrungen bei der Interpretation von Phänomenen der Bildgebung erforderlich. Außerdem sollte der Befunder die Bestrahlungsparameter kennen, insbesondere die Dosisverteilung, und wir als Radioonkologen sollten auf diese Phänomene in der Bildgebung hinweisen. Alternativ könnte man auch an aboskopale Effekte denken, also eine Remissionsinduktion nicht bestrahlter Läsionen durch strahleninduzierte immunologische Effekte. Diese sind aus meiner Sicht allerdings weniger wahrscheinlich.

4. Während und nach der SABR-COMET-Studie sind zahlreiche neue Medikamente, insbesondere die Therapie mit PD-L1-Inhibitoren, in die Klinik eingeführt worden. Wie groß der Effekt der Strahlentherapie von Metastasen heute im Zeitalter der Immuntherapie wäre, bleibt vorerst noch unklar. Allerdings zeigen die Daten beispielsweise der randomisierten Pembro-RT-Phase-II-Studie ebenfalls eine Verbesserung des OS bei Strahlentherapie plus Pembrolizumab versus Pembrolizumab allein. Das mediane Überleben verhielt sich 15,9 vs. 7,6 Monate mit einer ähnlichen Hazard Ratio [9]. Es ist nach den aktuellen Daten also durchaus wahrscheinlich, dass der Effekt der Strahlentherapie auch bei aktuellen medikamentösen Therapieregimen annähernd gleich ist.

Fazit

Die hoch dosierte kurativ intendierte Strahlentherapie von Oligometastasen ist für geeignete Patienten durchaus eine interessante Option.

Jürgen Dunst, Kiel

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt J. Dunst gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz

steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- 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* 37:1558–1565
- Hellman S, Weichselbaum RR (1995) Oligometastases. *J Clin Oncol* 13:8–10
- Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE et al (2018) Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 4:e173501
- Lewis SL, Porceddu S, Nakamura N et al (2017) Definitive stereotactic body radiotherapy (SBRT) for extracranial oligometastases: an international survey of 1000 radiation oncologists. *Am J Clin Oncol* 40:418–422
- Ost P, Reynders D, Decaestecker K et al (2018) Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 36:446–453
- 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
- Palma DA, Olson R, Harrow S et al (2020) Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol* 38:2830–2838
- Phillips R, Lim SJ, Shi WY et al (2019) Primary outcomes of a phase II randomized trial of observation versus stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer (ORIOLE). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 105:681
- Thelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F et al (2019) Effect of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs pembrolizumab alone on tumor response in patients with advanced non—small cell lung cancer: results of the PEMBRO-RT phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 5:1276–1282