



Ist die Protonenbestrahlung der Photonenbestrahlung im Hinblick auf das neurokognitive Outcome überlegen?

Semi B. Harrabi¹

Online publiziert: 30. September 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Hintergrund Die Bestrahlung der kraniospinalen Achse (CSI) ist seit Jahrzehnten ein elementarer Bestandteil bei der Behandlung von Kindern mit Medulloblastom. Je nach Alter des Kindes und Dosierung geht die Behandlung jedoch mit einem erheblichen Risiko für Einbußen der Gedächtnisleistung und negativen Auswirkungen für die weitere psychosoziale Entwicklung einher [1]. Eine risikoadaptierte Reduktion der Bestrahlungsdosis sowie eine Anpassung des Boost-Volumens wirken sich positiv auf die Gedächtnisleistung aus, ohne den onkologischen Behandlungserfolg zu gefährden [2]. Die Protonenbestrahlung kann aufgrund ihrer vorteilhaften physikalischen Eigenschaften im Vergleich zur Photonenbestrahlung die vom gesunden Hirngewebe absorbierte Dosis außerhalb des Zielvolumens weiter reduzieren und somit auch potenziell das Ausmaß der neurokognitiven Einschränkung verringern. Bislang gibt es jedoch keine verlässliche Datenlage, die diesen theoretischen Vorteil eindeutig belegt. Wenngleich nicht in einem prospektiven, randomisierten Setting, so trägt die Arbeit von Kahalley et al. [3] doch wesentlich dazu bei, den Stellenwert der Protonenbestrahlung im Hinblick auf das neurokognitive Outcome zu klären.

Patienten und Methode Für diese retrospektive Analyse wurden 79 pädiatrische Patienten des Hospital for the Sick Children (Toronto, Kanada) und des Texas Children's Hospital (Houston, USA) berücksichtigt, die im Zeitraum

von 2007 bis 2018 mit histologisch gesichertem Medulloblastom eine Bestrahlung der Neuroachse plus Boost auf das Tumorbett erhielten. Die Standardtherapie für das US-Kollektiv ($n=37$) war im Untersuchungszeitraum die Protonenbestrahlung, mangels Verfügbarkeit der Protonentechnik wurden alle kanadischen Patienten ($n=42$) mit Photonen bestrahlt. Die Bestrahlung der Neuroachse erfolgte risikoadaptiert im Rahmen aktueller multimodaler Therapiekonzepte (SJMB03/ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00085202 oder SJMB12/ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01878617) nach Resektion entweder dosisreduziert mit 15–23,4 Gy oder regulär mit 30,6–39,6 Gy. Das Boost-Volumen umfasste bei keinem Patienten die gesamte hintere Schädelgrube, es wurde vielmehr nur das Tumorbett mit einem CTV-Saum von 5 bis 10 mm bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 51,0 bis 59,4 Gy behandelt. Zwar war an beiden Zentren eine prospektive neuropsychologische Betreuung und Testung Standard, jedoch unterschieden sich die zum Einsatz kommenden Testbatterien. Neben einem globalen Assessment des IQ wurde v. a. auch Augenmerk auf einzelne Subdomänen wie etwa Sprachverständnis, wahrnehmungsgebundenes logisches Denken, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit gelegt.

Ergebnisse Es wurden die longitudinalen Ergebnisse der neurokognitiven Testungen von 79 Kindern untersucht, davon 37 nach Protonenbestrahlung und 42 nach Photonenbestrahlung. Das mediane Follow-up betrug 4,3 Jahre. Im Hinblick auf ihre klinischen und demografischen Charakteristika ist hervorzuheben, dass sich die beiden Kohorten sowohl bei der Verschreibungsdosis für den Boost als auch beim Sicherheitssaum für den Boost signifikant unterschieden. Während bei der Photonenbestrahlung ausnahmslos ein CTV-Saum von 10 mm verwendet wurde, waren es bei 37,8 % der Patienten in der Protonengruppe lediglich 5 mm. Die mediane Boost-Dosis war mit 55,8 Gy im Photonenarm höher als im Protonenarm (54 Gy). Die weiteren Charakteristika, wie etwa Geschlecht, Alter oder Dosis der Neuroachse, zeigten keine relevanten Unterschiede.

Originalpublikation Kahalley LS, Peterson R, Ris MD, Janzen L, Okcu MF, Grosshans DR et al (2020) Superior intellectual outcomes after proton radiotherapy compared with photon radiotherapy for pediatric medulloblastoma. *J Clin Oncol* 38(5):454–461

✉ Dr. med. Semi B. Harrabi
semi.harrabi@med.uni-heidelberg.de

¹ Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT), Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Deutschland

Kinder, die mit Protonen behandelt wurden, zeigten im Verlauf keine Veränderung des globalen IQs im Vergleich zur Baseline. Im Gegensatz dazu wurde bei der Photonenkohorte ein statistisch signifikanter Verlust von durchschnittlich 0,9 IQ-Punkten pro Jahr festgestellt.

Bei der Untersuchung des Sprachverständnisses zeigte sich in beiden Gruppen weder zur Baseline noch im weiteren Verlauf eine signifikante Veränderung.

Das wahrnehmungsgebundene logische Denken hingegen verbesserte sich sogar nach Protonenbestrahlung um durchschnittlich einen Punkt pro Jahr, während nach Photonenbestrahlung tendenziell eine Verschlechterung von durchschnittlich 0,8 Punkten pro Jahr beobachtet wurde, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Bei der Analyse des Arbeitsgedächtnisses blieben die Ergebnisse während des Nachbeobachtungszeitraums für Protonen unverändert zum Ausgangsbefund, wohingegen nach Photonenbestrahlung eine signifikante Verschlechterung von 2,2 Punkten pro Jahr festgestellt wurde.

Im Gegensatz zu den anderen Subdomänen zeigte sich die Verarbeitungsgeschwindigkeit in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen beeinträchtigt und nahm im Untersuchungszeitraum um durchschnittlich 0,9 Punkte pro Jahr ab.

Sämtliche Tests wurden auch separat für die SJMB03-Kohorte ($n=65$) ausgewertet. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv zeigte sich bei nunmehr gleichen Rahmenbedingungen (Chemotherapie, Boost-Dosis und CTV-Saum) ein ähnliches Ergebnis: Vorteile für die Protonenbestrahlung bei Arbeitsgedächtnis und wahrnehmungsgebundenem logischem Denken und keine Veränderung bei der Verarbeitungsgeschwindigkeit in beiden Gruppen. Im Gegensatz zur kombinierten Auswertung wurden in der Protonengruppe im Verlauf signifikant bessere Scores für das Sprachverständnis erzielt, jedoch ging der zuvor statistisch relevante Vorteil für den globalen IQ verloren.

Interpretation der Autoren Die Auswirkungen einer protonen- oder photonenbasierten Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Medulloblastom auf das neurokognitive Outcome wurden erstmals mit vergleichbaren und aus demselben Behandlungszeitraum stammenden Protokollen untersucht. Die Bestrahlung mit Protonen führt im Vergleich zur Behandlung mit Photonen zu einem vorteilhaften Ergebnis in den meisten untersuchten Domänen. Lediglich die Verarbeitungsgeschwindigkeit zeigte sich unabhängig von der zum Einsatz kommenden Strahlenart beeinträchtigt. Die Ergebnisse untermauern die Rationale, Protonen bei der Behandlung von Hirntumoren mit dem Ziel der Bewahrung der Gedächtnisleistung anzuwenden.

Kommentar

In den letzten Jahren konnte sich die Protonenbestrahlung insbesondere bei der Behandlung von Hirntumoren im Kindesalter als Therapieoption der ersten Wahl etablieren. Trotz einer international rasant ansteigenden Anzahl neuer Einrichtungen stellt eine mangelnde Verfügbarkeit oftmals die Hauptursache dar, wenn die Behandlung dennoch mit Photonen durchgeführt wird. Dank zahlreicher dosimetrischer Vergleichsstudien ist die überlegene Dosisverteilung der Protonenbestrahlung unstrittig [4–6]. Ob sich jedoch die konformalere Behandlung und die geringere Niedrigdosis im umliegenden gesunden Gewebe tatsächlich in klinisch relevante Vorteile übersetzen, konnte noch nicht für alle postulierten Indikationen zweifelsfrei belegt werden und wird z.T. nach wie vor kontrovers diskutiert. Dies ist aber von essenzieller Bedeutung, denn dank stetiger Verbesserungen bei Diagnostik, Therapie und Nachsorge besiegen in Deutschland über 80% der pädiatrischen Patienten ihre onkologische Erkrankung und werden zu Langzeitüberlebenden [7]; 1975 waren es nur knapp 50%. Die Vermeidung schwerwiegender therapiebedingter Spätfolgen rückt daher neben der schieren Kontrolle der Grunderkrankung zunehmend in den Fokus. Bekanntermaßen ist die Bürde der Therapie nach einer kraniospinalen Bestrahlung in jungen Jahren besonders hoch und kann u.a. zu erheblichen körperlichen und neurokognitiven Einschränkungen führen, die ein Leben in Selbstständigkeit erschweren. Die Rationale zur lokalen Bestrahlung von Tumoren des zentralen Nervensystems oder der Schädelbasis mittels Protonen ist deshalb weithin akzeptiert, existieren doch für viele klinisch relevante Endpunkte klare Dosis-Wirkungs-Beziehungen. So haben beispielsweise Vatner et al. sehr deutlich das steigende Risiko endokriner Ausfälle mit steigender Dosis am Hypothalamus aufgezeigt [8]. Im Umkehrschluss kann der „benefit“ der geringeren Dosisbelastung des Hypothalamus oder der Hypophyse durch die Verwendung von Protonen bei vorliegender Vergleichsplanung mit Photonen abgeschätzt werden.

Deutlich schwieriger gestaltet sich der eindeutige Beleg für ein verbessertes neurokognitives Outcome nach Protonenbestrahlung. Prospektive, randomisierte Evidenz sucht man vergeblich. Es finden sich jedoch vermehrt Arbeiten, die die Ergebnisse neuropsychologischer Testungen beider Bestrahlungsmodalitäten vergleichend gegenüberstellen. So konnten Kahalley et al. bereits in einer Vorarbeit feststellen, dass es nach Protonenbestrahlung zu keiner Verschlechterung des IQs kam, jedoch erreichte die Abnahme von 1,1 Punkten pro Jahr nach photonenbasierter Bestrahlung keine statistische Signifikanz [9]. Auch Gross et al. fanden heraus, dass sich eine Protonenbestrahlung bei der Behandlung kindlicher Hirntumoren im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung positiv auf das neuropsychologi-

sche Outcome auswirkt [10]. Wenngleich zunehmend Evidenz für eine gleichbleibende neurokognitive Leistungsfähigkeit nach Protonenbestrahlung geschaffen wird [11, 12], muss jedoch kritisch bemerkt werden, dass die Aussagekraft der Ergebnisse zum Teil limitiert ist, da sie sich entweder auf einen historischen Vergleich mit Photonen beziehen oder möglicherweise einem Selektionsbias unterliegen, da der sozioökonomische Status im Protonenkollektiv deutlich erhöht war. Bekanntermaßen korreliert dieser mit besseren Testergebnissen und führt u. a. aufgrund einer erhöhten Möglichkeit zur Mobilität zu einer deutlich erhöhten Wahrscheinlichkeit, eine Protonenbestrahlung zu erhalten [13]. Die Kahalley-Arbeit überwindet eben diese Limitationen, da der Vergleich zu fairen Bedingungen stattfand: Es kamen moderne Photonenverfahren mit den gleichen (zeitgenössischen) Protokollvorgaben im Hinblick auf Zielvolumendefinition und Dosierung bei einem im Hinblick auf demografische, klinische oder sozioökonomische Charakteristika vergleichbaren Kollektiv zum Einsatz.

Besonders bemerkenswert ist, dass der positive Einfluss nicht an einem Kollektiv mit rein fokaler Bestrahlung gezeigt wurde, sondern vielmehr bei Patienten mit kraniospinaler Bestrahlung. Die bisherige Annahme, dass die gefürchteten Einbußen der Gedächtnisleistung v. a. dem Dosisbeitrag durch die Ganzhirnbestrahlung geschuldet sind, muss kritisch überdacht werden. Mitursächlich ist sicherlich die risikoadaptierte Dosisreduktion bei Bestrahlung der kraniospinalen Achse. Ebenso relevant dürfte aber auch die Anpassung des Zielvolumens bei der Boost-Bestrahlung hin zur Tumorbettbestrahlung anstelle der gesamten hinteren Schädelgrube sein. Wie es scheint, ist aber nicht nur die zerebelläre Integraldosis, sondern vielmehr auch die vom supratentoriellen Gehirn absorbierte Dosis ausschlaggebend für das funktionale Ergebnis. Und genau da kann die Protonenbestrahlung dank ihrer vorteilhaften physikalischen Eigenschaften zu einer relevanten Reduktion und damit einer geringeren Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung beitragen.

Fazit

Allen bekannten Limitationen retrospektiver Analysen zum Trotz liefert die Arbeit von Kahalley et al. die Evidenz für ein besseres neurokognitives Outcome bei den kindlichen Patienten nach Protonenbestrahlung – insbesondere auch im Vergleich mit der modernen photonenbasierten Bestrahlung. Zwar ist damit der Vorteil der Protonenbestrahlung im Hinblick auf das neurokognitive Outcome nicht abschließend belegt, aber wie bei einem Mosaik wird das Gesamtbild dank dieses weiteren wichtigen Puzzlestücks deutlicher erkennbar.

Semi Harrabi, Heidelberg

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt S.B. Harrabi 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

- Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE (2004) Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol* 5(7):399–408
- Moxon-Emre I, Bouffet E, Taylor MD, Laperriere N, Scantlebury N, Law N et al (2014) Impact of craniospinal dose, boost volume, and neurologic complications on intellectual outcome in patients with medulloblastoma. *J Clin Oncol* 32(17):1760–1768
- Kahalley LS, Peterson R, Ris MD, Janzen L, Okcu MF, Grosshans DR et al (2020) Superior intellectual outcomes after proton radiotherapy compared with photon radiotherapy for pediatric medulloblastoma. *J Clin Oncol* 38(5):454–461
- Harrabi SB, Bougaf N, Mohr A, Haberer T, Herfarth K, Combs SE et al (2016) Dosimetric advantages of proton therapy over conventional radiotherapy with photons in young patients and adults with low-grade glioma. *Strahlenther Onkol* 192(11):759–769
- St. Clair WH, Adams JA, Bues M, Fullerton BC, La Shell S, Kooy HM et al (2004) Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58(3):727–734
- Adeberg S, Harrabi SB, Bougaf N, Verma V, Windisch P, Bernhardt D et al (2018) Dosimetric comparison of proton radiation therapy, volumetric modulated arc therapy, and three-dimensional conformal radiotherapy based on Intracranial tumor location. *Cancers* 10(11):401
- Kaatsch P, Grabow D, Spix C (2019) Annual Report 2018 (1980–2017). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz
- Vatner RE, Niemierko A, Misra M, Weyman EA, Goebel CP, Ebb DH et al (2018) Endocrine deficiency as a function of radiation dose to the hypothalamus and pituitary in pediatric and young adult patients with brain tumors. *J Clin Oncol* 36(28):2854–2862
- Kahalley LS, Ris MD, Grosshans DR, Okcu MF, Paulino AC, Chintagumpala M et al (2016) Comparing intelligence quotient change after treatment with proton versus photon radiation therapy for pediatric brain tumors. *J Clin Oncol* 34(10):1043–1049
- Gross JP, Powell S, Zelko F, Hartsell W, Goldman S, Fangusaro J et al (2019) Improved neuropsychological outcomes following proton

- therapy relative to X-ray therapy for pediatric brain tumor patients. *Neuro-Oncology* 21(7):934–943
11. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, Weyman E, Eaton BR, Sherry NA et al (2016) Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol* 17(3):287–298
 12. Pulsifer MB, Sethi RV, Kuhlthau KA, MacDonald SM, Tarbell NJ, Yock TI (2015) Early cognitive outcomes following proton radiation in pediatric patients with brain and central nervous system tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93(2):400–407
 13. Ryckman JM, Ganesan V, Kusi Appiah A, Zhang C, Verma V (2019) National practice patterns of proton versus photon therapy in the treatment of adult patients with primary brain tumors in the United States. *Acta Oncol* 58(1):66–73



Inzidenz und Beginn schwerer kardialer Ereignisse nach der Strahlentherapie von Ösophaguskarzinomen

Mechthild Krause¹

Online publiziert: 30. September 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Ziel der Arbeit Das Auftreten einer späten Kardiotoxizität im Zusammenhang mit Strahlentherapie bei Brustkrebs und Hodgkin-Lymphom ist gut bekannt. Die relativ hohe kardiale Dosisexposition bei der Radiotherapie von Ösophaguskarzinomen kann zu einem früheren Ausbruch von Herzerkrankungen führen. Für diese Publikation wurden die Inzidenz, der Beginn und die Langzeitüberlebensresultate von hochgradigen kardialen Ereignissen untersucht, die nach Strahlentherapie in einer großen Kohorte von Patienten mit Ösophaguskarzinom auftraten [2].

Patientengut und Methode Zwischen März 2005 und August 2017 wurden 479 Patienten mit Ösophaguskarzinom aus einer prospektiven institutionellen Datenbank am MD Anderson Cancer Center in Houston analysiert. Alle Patienten wurden entweder mit intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT, $n=320$) oder Protonentherapie (PBT, $n=159$) behandelt. Die Strahlentherapie erfolgte entweder präoperativ oder definitiv. Ausgewertet wurde jedes Grad-3(G3)- oder höhergradige (G3+) kardiale Ereignis gemäß CTCAE, Version 5.0.

Ergebnisse kardiale G3+-Ereignisse traten bei 18 % der Patienten im Median nach 7 Monaten auf bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 76 Monaten. Vorbestehende Herzerkrankung ($P=0,001$) und Bestrahlungsmodalität

(IMRT vs. PBT; $p 0,027$) waren signifikant mit kardialen G3+-Ereignissen assoziiert. In der multivariaten Analyse war die mittlere Herzdosis, insbesondere <15 Gy, mit reduzierten Ereignissen G3+ assoziiert. Darüber hinaus waren Herzereignisse G3+ mit einem schlechteren Gesamtüberleben verbunden.

Schlussfolgerungen der Autoren Schwere kardiale Ereignisse waren relativ häufig mit einem frühen Ausbruch bei Ösophaguskarzinompatienten nach Strahlentherapie assoziiert, insbesondere bei Patienten mit bereits bestehenden Herzerkrankungen und höheren Strahlendosen im Herzen. Es sollten optimale Behandlungsansätze gewählt werden, um die kumulativen Dosen auf das Herz, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung, zu reduzieren.

Kommentar

Kürzlich wurde die erste randomisierte Studie publiziert, die Protonen vs. Photonen (IMRT) bei definitiv oder neoadjuvant mit Radiochemotherapie behandelten Patienten mit Ösophaguskarzinom miteinander verglich. Hier zeigte sich ein Vorteil der Protonentherapie in den kumulativen gewichteten Toxizitäten und postoperativen Komplikationen [1], der überwiegend auf die Reduktion der postoperativen kardialen und pulmonalen Komplikationen nach der Protonentherapie zurückzuführen zu sein schien. Eine randomisierte multizentrische Phase-III-Studie zu dieser Fragestellung läuft derzeit. Dieselbe Arbeitsgruppe hat nun aus einer großen institutionellen prospektiven Datenbank nochmals gezielt die schweren kardialen Toxizitäten nach Protonentherapie mit denen nach IMRT verglichen [2]. Auch hier wurden primäre oder neoadjuvante Radiochemotherapien einbezogen, zum Teil mit Induktionstherapie. Die Strahlendosen lagen zwischen 41,4 und 50,4 Gy. Der primäre Endpunkt, kardiale Ereignisse G3+, wurde nach CTCAE klassifiziert und enthielt Arrhythmien, Herzstillstand,

Originalpublikation Wang X, Palaskas NL, Yusuf SW, Abe J-i, Lopez-Mattei J, Banchs J, Gladish GW, Lee P, Liao Z, Deswal A, Lin SH (2020) Incidence and Onset of Severe Cardiac Events After Radiotherapy for Esophageal Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.014>

✉ Prof. Dr. med. Mechthild Krause
mechthild.krause@uniklinikum-dresden.de

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Anstalt des öffentlichen Rechts des Freistaates Sachsen, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Deutschland

Herzinsuffizienz, akute Koronarereignisse, Perikarditis und Perikarderguss. Der auswertende Arzt war gegenüber dem Bestrahlungsplan verblindet, die ausgewerteten G3+-Ereignisse wurden unabhängig durch 3 Kardiologen anhand der Unterlagen verifiziert. Sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben der Patienten.

Insgesamt 23 % der Patienten hatten vorbestehende Herzerkrankungen. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 76 Monaten traten bei 18 % der Patienten kardiale Ereignisse G3+ auf. Die Zeit bis zum kardialen Ereignis betrug im Median 7 Monate, 81 % der Ereignisse traten innerhalb von 2 Jahren nach der Radiochemotherapie auf. Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung jeglicher Art hatten ein signifikant höheres Risiko für ein kardiales Ereignis G3+ nach der Radiochemotherapie (2-Jahres-Raten 22 % vs. 13 %; 5-Jahres-Raten 24 % vs. 16 %; $p=0,006$), während die Durchführung der Operation nach der Radiochemotherapie nicht zu einer signifikanten Risikoerhöhung führte. Patienten nach IMRT hatten ein signifikant höheres Risiko, ein kardiales Ereignis G3+ zu erleiden, im Vergleich zu Patienten nach Protonentherapie (Hazard ratio [HR]=1,746; 95 %-CI 1,065–2,862; $P=0,027$). Die Herzdosis war signifikant höher bei IMRT im Vergleich zur Protonentherapie: V5Gy (Volumen in % das mindestens 5 Gy erhält) (IMRT vs. PBT; $87,09 \pm 20,16$ vs. $41,65 \pm 18,67$; $P=0,000$), V30Gy (IMRT vs. PBT; $27,46 \pm 16,69$ vs. $19,33 \pm 8,67$; $P=0,000$) und mittlere Herzdosis (IMRT vs. PBT; $21,55 \pm 7,01$ Gy vs. $12,50 \pm 4,97$ Gy; $P=0,000$). Die beiden Patientengruppen waren ausgeglichen zusammengesetzt mit der Ausnahme, dass die Protonenpatienten im Durchschnitt älter waren und häufiger kardiale Vorerkrankungen aufwiesen. In einer Subgruppenanalyse hatten Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen einen größeren Vorteil durch die Protonentherapie im Sinne einer Reduktion der kardialen Ereignisse G3+ (2-Jahres-Raten 30 % vs. 11 %; 5-Jahres-Raten 32 % vs. 14 %; $P=0,018$) verglichen mit der Gruppe ohne Herzvorerkrankungen (2-Jahres-Raten 14 % vs. 11 %; 5-Jahres-Raten 18 % vs. 13 %; $P=0,345$). In der Analyse der dosimetrischen Daten waren univariat die V5Gy und die mittlere Herzdosis, multivariat die mittlere Herzdosis signifikant mit G3+ kardialen Ereignissen vergesellschaftet (HR=1,034; 95 %CI, 1,006–1,062; $p=0,015$). Für das Gesamtüberleben waren multivariat das klinische Stadium der Tumorerkrankung (III vs. I/II, HR=1,789; 95 %-CI 1,354–2,364; $p=0,000$), durchgeführte Operation (ja vs. nein, HR=0,519; 95 %-CI 0,405–0,665; $p=0,000$) und kardiale Ereignisse G3+ (ja vs. nein, HR=1,363; 95 %-CI 1,013–1,834; $P=0,041$) signifikante prognostische Faktoren. Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren und nach 5 Jahren für Patienten mit vs. ohne kardiales Ereignis G3+ war 38 % vs. 52 % und 59 % vs. 74 %.

Bei einer Tumorart, in der ähnlich wie beim Lungenkarzinom ein hoher Prozentsatz der Patienten eine oder mehrere kardiale Vorerkrankungen aufweist, haben diese Daten eine sehr große Bedeutung. Sie zeigen ähnlich wie beim Lungenkarzinom [3] ein frühes Auftreten der kardialen Ereignisse innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Radiochemotherapie. Diese Daten untermauern die Notwendigkeit eines kardialen Screenings von Patienten, die im Thoraxbereich bestrahlt werden. Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen und hoher Herzdosis, wie sie bei der Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms meist bestehen, sollte eine Protonentherapie angeboten werden. Diese Patienten sollten auch in der Nachsorge kardiologisch mitbetreut werden. Bisher gibt es keine einheitlichen Leitlinien zu Dosis-Constraints für das Herz bei Bestrahlung von Ösophagus- oder Lungenkarzinomen. Die NCCN empfiehlt, die mittlere Herzdosis bei <30 Gy zu halten. Dies erscheint anhand der vorliegenden Daten zu hoch. Die Autoren der hier kommentierten Arbeit empfehlen, eine mittlere Herzdosis von maximal 15 Gy einzuhalten.

Fazit

Es handelt sich um eine der größten Studien zu den schweren kardialen Ereignissen nach Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms und die erste, die einen Vergleich zwischen der Strahlentherapie mit Protonen und denen nach IMRT anstellt. Trotz der retrospektiven Betrachtung ist die Qualität hoch. Wesentliche Aussage: Die Herzdosis sollte bei thorakalen Bestrahlungen wegen Ösophaguskarzinom deutlich reduziert werden, laut Empfehlung der Autoren auf eine mittlere Herzdosis von <15 Gy. Insbesondere Patienten mit kardialen Vorerkrankungen sollte eine Protonentherapie angeboten werden, um die Herzdosis weitestgehend zu senken. Inwiefern kardiale Interventionen das Risiko von Patienten mit Vorerkrankungen wieder reduzieren können, ist bisher ungeklärt.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M. Krause 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

1. Lin SH et al (2020) Randomized phase IIB trial of proton beam therapy versus intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 38(14):1569–1579
2. Wang X et al (2020) Incidence and onset of severe cardiac events after radiotherapy for esophageal cancer. *J Thorac Oncol*. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.014>
3. Wang K et al (2017) Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol* 35(13):1387–1394



Kognitive Einschränkungen bei Patientinnen mit Brustkrebs in Frühstadien durch adjuvante Systemtherapien – Ergebnisse einer Substudie der TAILORx-Studie

Rainer Souchon¹

Online publiziert: 2. Oktober 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Hintergrund Karzinombezogene kognitive Einschränkungen („cancer-related cognitive impairment“ [CRCI]) können unter adjuvanter Chemotherapie auftreten und persistieren. Die TAILORx-Studie bot die Möglichkeit, prospektiv die von Patientinnen mit frühem Brustkrebs unter adjuvanter chemoendokriner (CT+E) oder alleiniger endokriner (E) Therapie berichteten CRCI abzuschätzen und hier den alleinigen Beitrag der Chemotherapie zu CRCI zu quantifizieren.

Methodik Patientinnen mit einem mittleren Wert (11–25) eines auf der Basis eines Biomarkers (21-Gen-Expressionsassay) beruhenden Rückfallrisikoscores wurden in die TAILORx-Studie eingeschlossen und erhielten randomisiert eine CT+E oder alleinige E. Die kognitiven Einschränkungen wurden bei einer Subgruppe von 552 auswertbaren Patientinnen unter Verwendung eines 37 Punkte erfassenden Fragebogens (Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function [FACT-Cog]) ermittelt, ausgehend von einem Basiswert vor Randomisierung sowie 3, 6, 12, 24 und 36 Monate danach. Der FACT-Cog-Fragebogen enthält eine Skala zu wahrgenommenen kognitiven Einschränkungen (Perceived Cognitive Impairment [PCI] Scale) mit 20 Items als primärer Studienendpunkt. Als klinisch sinnvoll erachtete Veränderungen waren im Vorhinein definiert; lineare Regressionen wurden zur Modellierung der PCI-Scores beim Ausgangs-PCI, der Therapieform und weiteren Faktoren verwendet.

Originalpublikation Wagner LI, Gray RJ, Sparano JA et al (2020) Patient-reported cognitive impairment among women with early breast cancer randomly assigned to endocrine therapy alone versus chemoendocrine therapy: results from TAILORx. *J Clin Oncol* 38(17):1875–1886. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01866>

✉ Prof. Dr. med. Rainer Souchon
r.souchon@t-online.de

¹ Paul-Lincke-Ufer 8b, 10999 Berlin, Deutschland

Ergebnisse Die FACT-Cog-PCI-Scores waren signifikant niedriger nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten in beiden Therapiegruppen. Das Ausmaß der PCI-Score-Änderungen war größer bei CT+E gegenüber E nach 3 Monaten, dem vorher definierten primären Studienendpunkt, und auch nach 6 Monaten, nicht jedoch nach 12, 24 und 36 Monaten. Tests zur möglichen Interaktion zwischen Menopausalstatus und Therapieform ergaben keine signifikanten Zusammenhänge.

Schlussfolgerungen der Autoren Eine adjuvante CT+E ist assoziiert mit signifikant größeren CRCI im Vergleich zur alleinigen E nach 3 und 6 Monaten. Die Unterschiede nehmen im zeitlichen Verlauf ab und sind nicht mehr signifikant nach 12 Monaten und später. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine Chemotherapie frühe, jedoch nicht dauerhafte kognitive Einschränkungen im Vergleich zur E hervorruft, und können damit Kliniker und Patientinnen beschwichtigen, bei denen eine adjuvante Chemotherapie zur Reduktion des Rückfallrisikos indiziert ist.

Kommentar

Als karzinombezogene kognitive Einschränkungen („cancer-related cognitive impairment“ [CRCI]) werden Veränderungen und ein Nachlassen der kognitiven Funktion im Zusammenhang mit der Diagnose und/oder Therapie von Tumorerkrankungen verstanden. Sie gehören zu den am meisten gefürchteten Behandlungsfolgen einer Tumorthherapie, sind verbunden mit Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität („health-related quality of life“ [HRQL]) und schränken soziales und berufliches Funktionieren ein. Bei an Brustkrebs Erkrankten wird die Prävalenz zwischen 16 % und 75 % – abhängig von den verwendeten Quantifizierungsparametern – geschätzt. Umgangssprachlich wurde der Terminus CRCI auch als „chemobrain“ ver-

wendet unter der Annahme eines ausschließlichen Zusammenhangs mit einer erfolgten Chemotherapie [1].

Die vorliegende TAILORx-PRO-Studie präsentiert als Substudie zur 4/2006 bis 10/2010 rekrutierenden randomisierten *Trial-Assigning-Individualized-Treatment-Options* (TAILORx)-Studie die Resultate von aufgetretenen CRCI bei Patientinnen mit Brustkrebs vor und nach deren adjuvanter Systemtherapie, die die Betroffenen selbst aus ihrer Sicht berichtet und quantifiziert haben („patient-reported outcomes“ [PRO]). Die dabei auf Grundlage der *Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Cognitive-Function* (FACT-Cog)-Fragebögen ausgewerteten kognitiven Einschränkungen (Perceived Cognitive Impairment [PCI]) vor Randomisierung und im Verlauf eingetretene Änderungen werden mit einem FACT-Cog-PCI-Score erfasst auf einer PCI-Skala von 0 bis 80. Je höher ein PCI-Score auf der PCI-Skala ist, desto geringer sind die empfundenen kognitiven Einschränkungen und vice versa.

Die Methodik zur Erfassung von PRO wird als Goldstandard für die Quantifizierung symptomatischer Therapieeffekte angesehen [2]. Durch das randomisierte Design der TAILORx-Studie zur Evaluation unterschiedlicher adjuvanter Therapien bei Brustkrebspatientinnen ergab sich die einzigartige Gelegenheit zur Quantifizierung von CRCI (insbesondere von kognitiven Einschränkungen, aber auch Fatigue sowie Verstärkungen unerwünschter Behandlungsfolgen einer endokrinen Therapie) als Folge einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie. Ermöglicht wurde die Substudie durch ein erst zum Ende der Rekrutierungsphase von TAILORx 1/2010 erfolgtes Amendment (TAILORx PRO), das die Ermittlung von PRO unter Verwendung von FACT-Cog-Fragebögen zur Ermittlung von PCI zuließ.

Vom 15.01. bis 25.10.2010 teilten 964 Patientinnen, die randomisiert eine CT+E oder E erhalten hatten, komplette PRO mit. Unter diesen Patientinnen wiesen 675 einen „mittleren“ (s. unten) Rückfallrisikoscore auf; letztlich ausgewertet wurden 552 von ihnen.

Erkrankungsrückfallrisikoscores dienen u. a. zur Bewertung von Therapieoptionen. Die TAILORx-Studie verwendete einen solchen Score als Parameter für eine biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie: Das Rückfallrisiko wurde anhand eines spezifischen Biomarkers, des 21 Genexpressionen umfassenden Assays Oncotype DX (vormals: Genomic Health Inc, aktuell: Exact Sciences Corporation, Madison, WI 53719, USA), innerhalb eines Bereichs von 0 bis 100 ermittelt. Aus der Höhe des jeweils gemessenen Rückfallrisikoscorewerts ergeben sich prognostische Informationen für Hormonrezeptor-positive Patientinnen. Ein hoher Scorewert, definiert als ≥ 31 bzw. ≥ 26 , ist prädiktiv für einen Vorteil durch eine adjuvante Chemotherapie [4]. Demgegenüber ist ein niedriger Score (0–10) prognostisch günstig für eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit von Fernmetasta-

sen (2 % nach 10 Jahren) und lässt keinen Effekt durch eine adjuvante Chemotherapie erwarten [3, 4].

Die prospektive TAILORx-Studie sollte klären, ob Oncotype DX prognostisch ausreichend valide für eine individualisierte Abschätzung des Rückfallrisikos im „mittleren“ Rückfallrisikobereich, definiert mit Scores von 11 bis 25, und somit klinisch tauglich für eine Empfehlung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen im Frühstadium ist. Die TAILORx-Studie schloss 10.273 Patientinnen mit Hormonrezeptorpositivem, HER2neu-negativem, axillär lymphonodal negativem Brustkrebs im Frühstadium ein. Unter den 9719 Patientinnen, deren Verlaufsdaten vorlagen, wurden diejenigen untersucht, deren Rückfallrisiko im definierten „mittleren“ Bereich lag ($n=6711$ [69 %]). Sie erhielten randomisiert als adjuvante Systemtherapie entweder eine kombinierte, zumeist sequenzielle Chemo- und endokrine (CT+E) oder eine alleinige endokrine Therapie (E; [3]). Im Ergebnis wies die TAILORx-Studie ähnliche Effekte von CT+E gegenüber E mit geringen Vorteilen für >50-jährige postmenopausale Patientinnen bei einer CT+E nach [3]. Damit erweiterte die TAILORx-Studie die Patientinnengruppe mit Hormonrezeptor-positivem frühem Brustkrebs, der eine zusätzliche Chemotherapie erspart werden kann.

Die TAILORx-PRO-Substudie geht bei der fortlaufenden Erhebung von FACT-Cog-PCI-Scores im Wesentlichen der Frage nach, ob ein Ersparen einer adjuvanten Chemotherapie auch eine Verminderung des Risikos für CRCI zur Folge hat. Wichtiger Punkt ist dabei, dass die Ausgangswerte vor Randomisierung zu CT+E oder E allein in beiden Therapiegruppen nahezu identisch sind mit einem Score von ca. 69. Aufgrund dessen sollten die unter Therapie ermittelten CRCI-Verlaufsänderungen als zuverlässig angesehen werden [5]. Ausgeprägtere CRCI traten bei Durchführung einer CT+E im Vergleich zur alleinigen E lediglich in den ersten 6 Monaten auf. Bemerkenswerterweise erwiesen sich die Unterschiede hinsichtlich der PCI-Scores zwischen den Therapiegruppen nur für den Zeitraum von 3 Monaten als statistisch signifikant. Damit sind im Vergleich zur alleinigen E sowohl ein stärkerer Einfluss einer aktuell erfolgten Chemotherapie auf die CRCI als auch dessen zeitliche Begrenztheit hinsichtlich des Ausmaßes der CRCI belegt.

Insgesamt können die Verminderungen der PCI-Scores in beiden Gruppen nach 3 Monaten auf 63 (CT+E) bzw. auf 65,5 (E) und letztlich auch die Unterschiede in den PCI-Score-Veränderungen dennoch als relativ gering beurteilt werden, da sie sich im Verlauf nicht substantiell fortsetzen und nach 36 Monaten weiterhin in etwa in gleicher Höhe liegen, jedoch stets unter den jeweiligen Ausgangswerten (CT+E: 63,0, E: 63,9).

In den Grafiken zeigt sich, dass bei prämenopausalen Patientinnen die PCI-Scores bei der CT+E-Gruppe nach 3 Monaten gegenüber dem Ausgangswert stärker abfielen

im Vergleich zur E-Gruppe. Nachfolgend glichen sich die Werte denen der E-Gruppe an. Im Gegensatz dazu lagen bei den postmenopausalen Patientinnen die PCI-Scores immer unterhalb derjenigen der CT+E-Gruppe im gesamten Verlauf. Dennoch ergaben Tests auf mögliche Interaktionen zwischen Menopausenstatus und Therapiearm nach Einschätzung der Autoren keine signifikanten Unterschiede. Das Persistieren niedriger PCI-Scores unter E allein im Langzeitverlauf ist besonders beachtenswert und unzweifelhaft als (weiterer) Beleg für den klinisch relevanten Nebeneffekt auch endokriner adjuvanter Systemtherapien und ihres Kausalzusammenhangs mit CRCI anzusehen.

Weiterhin wichtig erscheint mir auch, dass das Patientenalter nicht mit CRCI-Veränderungen assoziiert war und dass in den Altersgruppen keine Unterschiede in den dokumentierten Therapiebeeinträchtigungen in beiden Behandlungsarmen bestanden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der TAILORx-PRO-Studie ist auch zu berücksichtigen, dass aufgrund eines fehlenden Vergleichs mit Kohorten gesunder Frauen kaum normative Daten von PCI-Scores vorliegen und somit die klinische Relevanz langfristig anhaltender therapieassoziiert kognitiver Beeinträchtigungen nur eingeschränkt beurteilbar ist [5]. Erste Daten, um hierzu valide Vergleiche zu ermöglichen, wurden von Ganz et al. und van Dyk et al. vorgelegt [6, 7], die gemeinsam ein lesenswertes Editorial zur hier kommentierten Arbeit von Wagner et al. verfassten [5]. Naturgemäß sind kognitive Einschränkungen multifaktoriell verursacht und können multikonditional mit individuell unterschiedlich gewichteten physiologischen, genetischen, psychologischen, soziodemografischen und Lebensstilfaktoren zusammenhängen. Ganz et al. weisen deshalb darauf hin, dass eine Krebserkrankung und deren Therapie(n) biologische Alterungsprozesse wie das kognitive Altern beschleunigen können [5].

Fazit

1. Die TAILORx-PRO-Substudie liefert klinisch wichtige neue Informationen zu kognitiven Einschränkungen durch adjuvante Systemtherapien (CRCI) bei Patientinnen mit frühem Brustkrebs.
2. Die zur Ermittlung von CRCI eingesetzte Methodik mit Auswertungen der von den Patienten selbst ausgefüllten standardisierten Fragebögen (FACT-Cog-PRO) und daraus abgeleiteter Einschränkungsskala (FACT-Cog-PCI-Score) dürfte die klinische Situation der Betroffenen ge-

nauer widerspiegeln als eine Beurteilung durch Externe (Ärzte, Medizinpersonal, Angehörige).

3. Beide adjuvanten Systemtherapieformen (CT+E und E) sind behaftet mit Risiken langzeitiger kognitiver Einschränkungen: Eine adjuvante Chemotherapie (hier überwiegend taxanhaltige Kombinationen) verursacht stärkere kognitive Einschränkungen in der aktuellen Therapiephase als alleinige endokrine Therapien. Die persistierenden Risiken von PCI nach adjuvanter endokriner Therapie sind trotzdem beachtenswert und in ihrem Ausmaß bis 6 Monate nach Einnahmebeginn unverändert und identisch mit denen nach erfolgter Chemotherapie.
4. Der Einfluss des prätherapeutischen Menopausenstatus sollte bei Brustkrebspatientinnen mit auf dem Biomarker Oncotype DX basierender Zuordnung zu einem mittleren Rückfallrisiko, daraus abgeleiteter Therapieentscheidungsstrategie und zu erwartendem Langzeitüberleben auch im Hinblick auf die Risiken von CRCI innerhalb von Studien weiter untersucht werden.

Rainer Souchon, Berlin

Interessenkonflikt R. Souchon gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Hurria A, Somlo G, Ahles T (2007) Renaming “chemobrain”. *Cancer Invest* 25:373–377. <https://doi.org/10.1080/07357900701506672>
2. Basch E (2010) The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med* 362:865–869. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0911494>
3. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al (2018) Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 379(2):111–121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710>
4. Paik S, Tang G, Shak S et al (2006) Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24:3726–3734. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.7985>
5. Ganz PA, Van Dyk K (2020) Cognitive impairment in patients with breast cancer: understanding the impact of chemotherapy and endocrine therapy. *J Clin Oncol* 38(17):1875–1886. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00336>
6. Van Dyk K, Crespi CM, Petersen L et al (2019) Identifying cancer-related cognitive impairment using the FACT-cog perceived cognitive impairment. *JNCI Cancer Spectr* 4:pkz99. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3352-6>
7. Ganz PA, Kwan L, Castellon SA et al (2013) Cognitive complaints after breast cancer treatments: examining the relationship with neuropsychological test performance. *J Natl Cancer Inst* 105:791–801. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt073>



Relevanz einer adjuvanten Ganzhirnbestrahlung nach lokaler Therapie von ein bis 3 Hirnmetastasen eines systemisch metastasierten malignen Melanoms

Tanja Sprave¹

Online publiziert: 2. Oktober 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Hintergrund Das Melanom weist bei der Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium bei mehr als einem Drittel aller Patienten eine hohe Rate an Hirnmetastasen auf [1]. Während die Resektion und die stereotaktische Radiochirurgie wirksame lokale Behandlungen für Patienten mit einer geringen Anzahl von Melanomhirnmetastasen sein können, besteht trotzdem weiterhin ein hohes Risiko für eine distante intrakranielle Progression. Um die zu verhindern, ist eine wirksame Therapie erforderlich, und die Rolle der Ganzhirnbestrahlung (WBI) wurde deshalb in einigen randomisierten Studien systematisch untersucht [2]. Leider waren aber, obwohl das Melanom sehr häufig Hirnmetastasen ausbildet [3], solche Patienten in den relevanten Studien mit weniger als 10 % des Untersuchungsguts deutlich unterrepräsentiert [4, 5].

Die hier vorliegende multizentrische und randomisierte Phase-III-Studie sollte also die Rolle einer adjuvanten Ganzhirnbestrahlung speziell für Patienten mit 1–3 Hirnmetastasen metastasierter Melanome untersuchen. Randomisiert wurde zwischen alleiniger lokaler Therapie (überwiegend Resektion, ansonsten Radiochirurgie) im Kontrollarm vs. Radiochirurgie oder Operation mit anschließender adjuvanter WBI im Interventionsarm.

Originalpublikation Hong AM, Fogarty GB, Dolven-Jacobsen K, Burmeister BH et al (2019) Adjuvant Whole-Brain Radiation Therapy Compared With Observation After Local Treatment of Melanoma Brain Metastases: A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 37(33):3132–3141. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01414>

✉ Dr. med. Tanja Sprave, MBA
tanja.sprave@uniklinik-freiburg.de

¹ Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Robert-Koch-Straße 3, 79106 Freiburg im Breisgau, Deutschland

Patienten und Methoden Primärer Endpunkt war das Auftreten eines distanten intrakraniellen Rezidivs innerhalb von 12 Monaten. Einschlusskriterien waren ein guter bis leicht reduzierter Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group 0–2), eine geschätzte Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten und eine extrakranielle histologische Sicherung eines Melanoms. Die initiale Detektion von ein bis 3 Hirnmetastasen erfolgte mittels MRT; die lokale Behandlung entweder chirurgisch oder radiochirurgisch.

Die adjuvante Ganzhirnbestrahlung sollte mit mindestens 30 Gy in 10 Fraktionen innerhalb von 8 Wochen nach erfolgter Lokalthherapie stattfinden. Ab 03/2016 war die Anwendung der hippocampusschonenden Technik erlaubt. Im Beobachtungszeitraum durften neu aufgetretene Hirnmetastasen gemäß dem jeweiligen zentrumsinternen Standard behandelt werden. Jegliche Form der systemischen Therapie war erlaubt.

Es wurde eine Reduktion der distanten intrakraniellen Metastasen um 22 % innerhalb der 12 Monate angenommen. Die Randomisierung erfolgte im 1:1-Verhältnis (Interventionsgruppe: $n = 107$, Beobachtungsgruppe: $n = 108$). Die Studie wurde vorzeitig wegen Rekrutierungsproblemen mit 215 statt geplanten 220 Teilnehmern (04/2009 bis 09/2017) gestoppt. Es wurde nach Anzahl der Hirnmetastasen (1 vs. 2–3), Vorkommen von extrakraniellen Tumorkomplexionen, Geschlecht, Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) und geplanter Dosis (30 Gy oder höher) stratifiziert.

Ergebnisse Innerhalb von 12 Monaten entwickelten 42 % der Patienten nach einer adjuvanten WBI in der Interventionsgruppe und 50,5 % in der Beobachtungsgruppe ein distantes intrakranielles Rezidiv (Odds Ratio [OR]: 0,71, $p = 0,22$). Über den gesamten Beobachtungszeitraum von 48,1 Monaten lag die distante Rezidivrate bei 52 % im Interventionsarm und 57,9 % im Kontrollarm (OR: 0,79; $p = 0,39$). Die Zeit bis zum Auftreten von distanten Hirnmetastasen lag im Median bei 26,4 Monaten in der Inter-

ventionsgruppe vs. 11,5 Monate in der Beobachtungsgruppe ($p=0,20$), wohingegen die lokale Rezidivrate nach der adjuvanten Ganzhirnbestrahlung mit 20,0% im Vergleich zu 33,6% ohne Therapie signifikant reduziert werden konnte ($p=0,03$).

Im Interventionsarm erfolgte bei 95% der Patienten eine adjuvante WBI mit 30Gy in 10 Fraktionen. Bei 22,4% kam eine hippocampussparende Technik zur Anwendung. Insgesamt komplettierten 97% der Patienten die geplante Behandlung. Nach 12 Monaten waren 41,5% in der Interventionsgruppe und 51,4% in der Beobachtungsgruppe gestorben ($p=0,28$). Die WBI war mit einer höheren Rate an akuten Toxizitäten (Grad 1–2) verbunden.

Schlussfolgerungen der Autoren Eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung verbessert bei Patienten mit 1–3 behandelten Hirnmetastasen eines malignen Melanoms die onkologischen Ergebnisse nicht. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Beobachtungsarm hinsichtlich der distanten intrakraniellen Kontrolle oder des Gesamtüberlebens binnen 12 Monaten beobachtet.

Kommentar

Die primäre oder adjuvante stereotaktische Radiotherapie etablierte sich auf der Basis mehrerer Phase-III-Studien mit und ohne Ganzhirnbestrahlung als First-line-Therapie bei Patienten mit 1–3 (4) Hirnmetastasen [4–7]. Die Hinzunahme der adjuvanten Ganzhirnbestrahlung nach der Lokaltherapie verbesserte allerdings trotz der Reduktion von lokalen und distanten intrakraniellen Rezidiven das Gesamtüberleben nicht, hatte aber eine messbare Verschlechterung der kognitiven Leistungen zur Folge [2, 4]. Demzufolge wird beim Verzicht auf eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung häufig eine Salvage-Behandlung von Rezidiven erforderlich [6]. Allerdings basieren die bisher vorliegenden Daten auf Kollektiven mit Metastasen gemischter Histologie, vorwiegend von Bronchial- und Mammakarzinomen.

Die Ergebnisse der hier kommentierten Studie weichen nun von denjenigen vergleichbarer und wegweisender Vorgängerstudien mit gemischten Entitäten von Hirnmetastasen deutlich ab. Eine wesentliche neue Erkenntnis war, dass die adjuvante WBI beim malignen Melanom keine Verringerung sowohl des distanten intrakraniellen Rezidivs als auch des neurologischen Todes erzielen konnte. Die Applikation von 30Gy in 10 Fraktionen auf das initial nicht betroffene Hirngewebe schützt also vor einem distanten intrakraniellen Progress nicht. Das kann einerseits durch die bekannte Strahlenresistenz des malignen Melanoms erklärt werden: 30Gy/3Gy (BED: EQD2 für Tumor $\alpha/\beta=10$, 32,5Gy) reichen nicht aus, um eine Mikrometastasierung im Hirn zu beseitigen. Eine solche Dosis-Wir-

kungs-Beziehung wurde bereits von Popp et al. nach WBI mit 30/3 Gy vs. 30/2,5 Gy beschrieben [8]. Eine andere Erklärung für die in der vorliegenden Studie präsentierten Ergebnisse wäre natürlich auch die weiterhin aktive hämatogene Metastasierung, auch nach durchgeführter WBI, also eine erneute metastatische Aussaat ins Hirngewebe. Das Gesamtüberleben blieb – wie bereits angeführt – kongruent in allen Studien unbeeinflusst [2].

Eine klare Limitation der vorliegenden Studie ist der lange Rekrutierungszeitraum von fast 9 Jahren, in dem sich die systemische Therapie des malignen Melanoms dramatisch verbessert hat. Die zur Verfügung stehenden BRAF- und MEK-Inhibitoren sowie die Immuncheckpointinhibitoren verbessern heutzutage die extrakranielle Therapie und haben auch eine nachgewiesene Wirkung auf zerebrale Metastasen. Beispielsweise konnte eine Kombinationsbehandlung mit dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab und dem PD-1-Inhibitor Nivolumab eine komplette Remission bei etwa einem Viertel der Patienten mit zerebralen Melanomhirnmetastasen erzielen; insbesondere wurde bei 64% der Teilnehmer eine intrakranielle Progression für mehr als 6 Monate verhindert [9].

Diese Ergebnisse sind in einer palliativen Kohorte mit Hirnmetastasen besonders relevant, da eine intrakranielle Progression zu erheblichen neurologischen Symptomen, funktionellen und kognitiven Beeinträchtigungen führt sowie eine antiödematöse Therapie erfordert. Die Verbesserung der lokalen Kontrolle durch eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung ist vermutlich nur der überwiegend operativen Therapie der Hirnmetastasen in der vorliegenden Studie geschuldet. Auch wenn eine Subgruppenanalyse aufgrund der fehlenden Power der Studie nicht möglich war, ist dennoch in Extrapolation der Daten von Brown et al. anzunehmen, dass eine stereotaktische Radiochirurgie möglicherweise eine adäquate Lokalkontrolle gewährleistet.

Nach aktuellem Therapiestandard kommt bei der zerebralen Metastasierung eines malignen Melanoms eine Lokaltherapie (Operation oder stereotaktische Strahlentherapie oder beides) gefolgt von einer Immuntherapie zum Einsatz. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen die frühe Einleitung einer Immuntherapie anstelle einer Ganzhirnbestrahlung in der Adjuvanz. Dieser Ansatz vermeidet damit auch die Folgeschäden einer Ganzhirnbestrahlung. Die beschriebenen Entwicklungen der systemischen Therapien haben die aktuelle Behandlung grundlegend verändert. Zunehmend kommt nämlich eine intrazerebrale chirurgische oder radiochirurgische Lokaltherapie erst in Betracht, wenn die Systemtherapie nicht adäquat anspricht.

Fazit

Eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung nach suffizienter Lokalthherapie vermindert bei vorliegender Hirnmetastasierung eines malignen Melanoms das Auftreten distanter intrakranieller Rezidive nicht und hat keinen Einfluss auf die zerebral bedingte Todesrate. Es besteht somit keine Indikation für eine adjuvante WBI nach ablativer Lokalthherapie. Aber Radiochirurgie bzw. fraktionierte stereotaktische Radiotherapie sowie die Resektion gehören weiterhin zum besonders effizienten therapeutischen Arsenal.

Der Stellenwert der neuen systemischen Therapien in der Adjuvanz nach zerebraler Lokalthherapie bleibt weiter zu eruieren; in diesem Zusammenhang könnte auch ein möglicher synergetischer Effekt einer kombinierten Radio- und Immuntherapie weiter untersucht werden.

Tanja Sprave, Freiburg

Interessenkonflikt T. Sprave gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

Verwendete Literatur

1. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB (2009) Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control* 16(3):248–255
2. Tsao MN, Xu W, Wong RK et al (2018) Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 1(1):CD3869. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003869.pub4>
3. Kavouridis VK, Harary M, Hulsbergen AFC, Lo YT, Reardon DA, Aizer AA, Iorgulescu JB, Smith TR (2019) Survival and prognostic factors in surgically treated brain metastases. *J Neurooncol* 143:359–367
4. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Barker FG 2nd, Deming R, Burri SH, Ménard C, Chung C, Stieber VW, Pollock BE, Galanis E, Buckner JC, Asher AL (2016) Effect of radiosurgery alone vs radios-

urgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 316(4):401–409

5. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP (2011) Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 29(2):134–141
6. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA (2009) Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 10(11):1037–1044
7. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G (2006) Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 295(21):2483–2491
8. Popp I, Rau S, Hintz M, Schneider J, Bilger A, Fennell JT, Heiland DH, Rothe T, Egger K, Nieder C, Urbach H, Grosu AL (2020) Hippocampus-avoidance whole-brain radiation therapy with a simultaneous integrated boost for multiple brain metastases. *Cancer* 126(11):2694–2703. <https://doi.org/10.1002/ncr.32787>
9. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, Khushalani NI, Lewis K, Lao CD, Postow MA, Atkins MB, Ernstoff MS, Reardon DA, Puzanov I, Kudchadkar RR, Thomas RP, Tarhini A, Pavlick AC, Jiang J, Avila A, Demelo S, Margolin K (2018) Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 379(8):722–730

Weiterführende Literatur

10. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, Bovi JA, Robinson C, Konski A, Khuntia D, Grosshans D, Benzinger TLS, Bruner D, Gilbert MR, Roberge D, Kundapur V, Devisetty K, Shah S, Usuki K, Anderson BM, Stea B, Yoon H, Li J, Laack NN, Kruser TJ, Chmura SJ, Shi W, Deshmukh S, Mehta MP, Kachnic LA (2020) Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: Phase III trial NRG oncology CC001. *J Clin Oncol* 38(10):1019–1029