



Randomisierte Phase-II-Studie zur Protonentherapie vs. intensitätsmodulierte Photonentherapie für lokal fortgeschrittene Ösophaguskarzinome

Mechthild Krause¹

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

Ziel der Arbeit Diese randomisierte Studie vergleicht die Gesamtoxitätsbelastung (TTB) und das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Protonenbestrahlung („proton beam therapy“ [PBT]) und Photonen-Intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom.

Methode und Patienten Die Patienten wurden randomisiert mit einer PBT oder IMRT bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy bestrahlt, eine Stratifizierung nach Histologie, Resektabilität, Induktionstherapie und Tumorstadium erfolgte. Die vorher definierten koprimären Endpunkte waren TTB und PFS. Mit TTB, einem zusammengesetzten Score aus 11 verschiedenen unerwünschten Ereignissen, einschließlich gemeinsamer Toxizitäten sowie postoperativer Komplikationen bei operierten Patienten, wurde das Ausmaß der Nebenwirkungen über 1 Jahr nach der Behandlung quantifiziert. Die Studie erfolgte mit dem Bayesian-Design sequenzieller Gruppen („Bayesian sequential group design“) mit drei geplanten Zwischenanalysen bei 33 %, 50 % und 67 % der erwarteten Rekrutierung, bereinigt um das Follow-up.

Ergebnisse Diese im April 2012 begonnene Studie wurde nach der Aktivierung der Phase-III-Nachfolgestudie (NRG-

GI006) in Übereinstimmung mit dem „data monitoring and safety board“ in 2019 unmittelbar vor der 67 %-Zwischenanalyse zum Abschluss und zur Analyse genehmigt. Insgesamt 145 Patienten wurden randomisiert (72 IMRT, 73 PBT), die Daten von 107 Patienten (61 IMRT, 46 PBT) waren auswertbar. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 44,1 Monate. 51 Patienten (30 IMRT, 21 PBT) wurden einer Ösophagektomie unterzogen. 80 % der PBT-Patienten wurden mit Passive-scattering-Technik behandelt. Der Mittelwert *a posteriori* für die TTB war bei der IMRT 2,3-mal höher (39,9; 95 %-Glaubwürdigkeitsintervall 26,2–54,9) als bei PBT (17,4; 10,5–25,0). Der mittlere Score für postoperative Komplikationen lag 7,6-mal höher für IMRT (19,1; 7,3–32,3) gegenüber PBT (2,5; 0,3–5,2). Die posteriore Wahrscheinlichkeit, dass die mittlere TTB für PBT niedriger war als für IMRT, lag bei 0,9989, was die Abbruchgrenze der Studie von 0,9942 bei der 67 %-Zwischenanalyse überschritt. Die Drei-Jahres-PFS-Rate (50,8 % vs. 51,2 %) und die Drei-Jahres-Gesamtüberlebensrate (44,5 % vs. 51,2 %) waren vergleichbar.

Schlussfolgerungen der Autoren Bei lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen reduziert die Protonentherapie das Risiko von Nebenwirkungen und deren Schweregrad im Vergleich zur IMRT, wobei das PFS ähnlich ist.

Originalpublikation 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

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

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

Kommentar

Die Protonentherapie hat gegenüber der Photonenstrahlentherapie eine vorteilhaftere physikalische Dosisverteilung mit einem sehr steilen Dosisabfall hinter dem Dosismaximum. Dies führt in der Regel zu einer geringeren Dosisbelastung der das Zielvolumen umgebenden gesunden Gewebe. Für die allermeisten Tumorarten ist bisher jedoch noch nicht erwiesen, dass diese geringere Dosis in Normalgeweben auch zu weniger Nebenwirkungen führt. Deshalb ist

in vielen Ländern einschließlich Deutschland die Finanzierung der deutlich teureren Protonentherapie durch die Krankenkassen nicht generell gesichert. Aufgabe der Protonenzentren ist es also, prinzipielle Vergleichsstudien zwischen Protonen und der bestmöglichen Photonenstrahlentherapie durchzuführen, um Patientengruppen zu identifizieren, für die die Protonentherapie tatsächlich medizinisch vorteilhaft ist.

In der vorliegenden Studie [1] ist dies für Patienten mit Ösophaguskarzinom hervorragend gelungen. Das statistische Design erlaubte Zwischenanalysen für den primären Endpunkt und den Abschluss der Studie, wenn die posteriore Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Unterschieds zwischen beiden Modalitäten die vordefinierten Stoppkriterien erfüllte. Der Endpunkt „total toxicity burden“ (TTB) bringt den kumulativen Schweregrad multipler unerwünschter Ereignisse zusammen, die nach der Radiochemotherapie (RCT) allein oder perioperativ auftraten, d. h. sowohl RCT-Nebenwirkungen als auch perioperative Komplikationen. Definiert wurde die TTB durch 13 mögliche Fälle von 11 verschiedenen Nebenwirkungen (7 postoperative Komplikationen bis 30 Tage postoperativ: akutes Lungenversagen, Anastomoseninsuffizienz, postoperatives Vorhofflimmern, postoperative Pneumonie, Lungenembolie, Reintubation, Schlaganfall; 6 potenziell rezidivierende Toxizitäten, die bis zu 12 Monate nach Randomisation auftraten: Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, Perikarderguss, Pleuraerguss, Pneumonie, Pneumonitis). Die Schweregrade dieser Ereignisse wurden nach CTCAE v 4.0 definiert. Die Schwere der Toxizitäten wurde mit einem vorher durch eine multidisziplinäre Gruppe aus Radioonkologen, medizinischen und chirurgischen Onkologen mit einem numerischen Gewicht (0–100) versehen. Die numerischen Werte beschreiben das vom Arzt wahrgenommene relative Ausmaß des medizinischen Schadens, den ein Patient erleidet. Zusätzlich wurden das tumorspezifische Therapieergebnis, Lymphozytopenie als Zeichen der Immunsuppression und die von den Patienten berichtete Lebensqualität ausgewertet. Die relativ hohe Zahl nicht auswertbarer Patienten in der Protonengruppe begründete sich in der Regel mit einer Nichtfinanzierung der Protonentherapie durch die jeweilige Krankenkasse, in der Photonengruppe mit dem Patientenwunsch, mit der Protonentherapie behandelt zu werden.

Für die primäre Analyse der TTB zum Zeitpunkt des Datenschlusses betrug die posteriore Wahrscheinlichkeit, dass die mittlere TTB für die Protonentherapie niedriger ist als für die IMRT, 0,9989 und übertraf damit die vorher festgelegte Stoppgrenze des Studiendesigns von 0,9942 bei der 67%-Zwischenanalyse. Der posteriore Mittelwert der TTB war 2,3-mal höher für IMRT (39,9; 95 % höchstes posteriores Dichteintervall, 26,2–54,9) im Vergleich zur Protonentherapie (17,4; 10,5–25,0). Bei der Auswertung

der operierten Patienten war der durchschnittliche Wert der postoperativen Komplikationen sogar 7,6-mal höher nach IMRT (19,1; 7,3–32,3) vs. Protonentherapie (2,5; 0,3–5,2; p -Wert 0,018 und 0,02). Der Unterschied begründete sich in erster Linie in kardiopulmonalen Toxizitäten und postoperativen Komplikationen. Hierzu wurde fast gleichzeitig noch eine separate Analyse publiziert [2], zu der ebenfalls ein Literaturkommentar geschrieben wurde. Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben waren nicht unterschiedlich in den beiden Therapiearmen. In der Lebensqualität ergab sich kein signifikanter Unterschied. In der Protonentherapiegruppe traten signifikant weniger hochgradige Lymphozytopenien auf. In der Protonentherapiegruppe war bei vergleichbarer Größe der Zielvolumina die Lungendosis signifikant niedriger (V5, 41,4 % vs. 19,7 %; V20, 13,6 % vs. 8,4 %; mittlere Lungendosis, 8,4 vs. 4,8 Gy; $P=0,001$ für alle), ebenso die Herzdosis (19,8 vs. 11,3 Gy; $P=0,001$) und die Leberdosis (12,1 vs. 2,4 Gy; $P=0,001$).

Wegen dieser klaren Befunde ist der Stellenwert der Studie besonders hoch. Bisher lagen ja nur ausschließlich vergleichende dosimetrische Studien vor, nicht jedoch klinisch vergleichende prospektive Studien zur Protonen- im Vergleich zur Photonentherapie beim Ösophaguskarzinom. Diese Studie liefert die erste randomisierte Evidenz für den Nutzen der Protonentherapie in der onkologischen Behandlung und legt die Vermutung nahe, dass die Protonentherapie die weniger nebenwirkungsträchtige Modalität ist als die IMRT bei einem ähnlichen progressionsfreien Überleben.

Die Methode der Studiendurchführung erscheint uns hervorragend. Der Unterschied zwischen den beiden Modalitäten war wahrscheinlich überwiegend durch den Unterschied bei den postoperativen Komplikationen bedingt, was auch vorherige retrospektive Auswertungen nahegelegt hatten [3, 4]. Der fehlende Unterschied in der Lebensqualität lässt sich am ehesten damit begründen, dass die allgemeine und nicht die krankheitsspezifische Lebensqualität abgefragt wurde, dafür war die Studie auch nicht gepowert. Die geringeren Lymphozytopenieraten nach Protonentherapie lassen sich durch das geringere bestrahlte Volumen erklären. Ein Zusammenhang zwischen Bestrahlungstechnik und Überleben besteht übrigens in der bisherigen Nachbeobachtungszeit nicht.

Gewisse Schwächen der Studie bestehen darin, dass der Endpunkt TTB bisher nicht validiert ist, dass relativ viele Patienten nicht auswertbar waren aufgrund von Finanzierungsproblemen der Protonentherapie und dass es sich um eine unizentrische Studie handelt. Eine multizentrische Phase-III-Studie wurde initiiert, um diese Unsicherheiten zu beseitigen.

Fazit

Die Studie zeigt erstmalig in einem direkten randomisierten Vergleich eine Überlegenheit der Protonentherapie gegenüber Photonen bei einer Tumorart. Der Unterschied scheint insbesondere bei den postoperativen Komplikationen groß zu sein. Insbesondere solche Patienten, bei denen neoadjuvant ein relativ hohes Herz- und/oder Lungenvolumen mitbestrahlt werden muss, sollten über die Möglichkeit einer Protonentherapie beraten werden.

Mechthild Krause, Dresden

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* 15(10):1682–1690
3. Wang J et al (2013) Predictors of postoperative complications after trimodality therapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86(5):885–891
4. Lin SH et al (2017) Multi-institutional analysis of radiation modality use and postoperative outcomes of neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Radiother Oncol* 123(3):376–381

Prof. Dr. med. Mechthild Krause Direktorin Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie. Standortsprecherin Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Dresden, und Direktorin des Instituts für Radioonkologie – OncoRay des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf, Mitglied geschäftsführendes Direktorium, Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT) Dresden.



Die lokoregionale Radiotherapie verlängert beim de novo metastasierten Nasopharynxkarzinom das Überleben signifikant

Panagiotis Balermipas¹

Online publiziert: 26. November 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Hintergrund Eine definitive Radiotherapie (RT) oder Radiochemotherapie (RCT) ist die Standardbehandlung für das lokal begrenzte bzw. lokoregional fortgeschrittene Nasopharynxkarzinom [1]. Die Rolle einer lokalen Bestrahlung in der metastasierten Situation war aber bis jetzt nicht ausreichend untersucht und damit unklar. Ziel der vorliegenden Publikation war in erster Linie die Ermittlung des Gesamtüberlebens (OS), aber auch des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der Toxizitätsraten in einer multizentrischen, prospektiv-randomisierten Studie zwischen lokal bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten mit metastasiertem Nasopharynxkarzinom (mNPC).

Patientengut und Methoden Insgesamt 126 von ursprünglich 173 rekrutierten Patienten mit kompletter oder partieller Remission nach 3 Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin/5-fluorouracil (5FU) (PF) wurden 1:1 randomisiert zu maximal 6 Zyklen Systemtherapie, bestehend aus Cisplatin (100 mg/qm) und 5 g/qm 5FU als kontinuierliche Infusion über 120 h am Tag 1 oder dieselbe Behandlung, gefolgt von einer intensitätsmodulierten Radiotherapie des Primarius und der befallenen Lymphknotenregionen. Alle Patienten hatten eine histologisch gesicherte Diagnose und eine prätherapeutische lokale MRI-Bildgebung sowie ein PET-CT zur Bestätigung der Fernmetastasierung. Die Radiotherapie musste innerhalb von 21 Tagen nach der Randomisierung beginnen. Es wurden normofraktioniert 70 Gy in 33 Fraktionen am makroskopischen Primärtumor und 60–66 Gy an

den befallenen Lymphknoten sowie 56–66 Gy in der erweiterten Tumorregion und 50–60 Gy in den befallenen zervikalen Levels appliziert. Die Nachsorge erfolgte alle 2–3 Monate.

Ergebnisse Nach einer verblindeten Interimsanalyse im August 2018 stoppte das unabhängige Sicherheitskomitee die Studie vor Erreichen der geplanten Rekrutierung von 204 Patienten wegen der statistisch großen Unterschiede bei den Zielkriterien. Von den 126 randomisierten Patienten mit kompletter Remission waren 83,3 % Männer und 16,7 % Frauen, das mediane Alter betrug 46 Jahre. Das 2-Jahres-Überleben war 76,4 % in der Bestrahlungsgruppe (CRT) und 54,5 % in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (CT). Damit war die Studie positiv mit einem signifikanten Überlebensvorteil durch die CRT mit einer HR von 0,42 (95 %-CI 0,23–0,77, $p=0,004$). Ähnliche Ergebnisse zugunsten der CRT waren auch beim PFS-Endpunkt zu beobachten: HR 0,36 (95 %-CI 0,23–0,57). Die Rate an hämatologischen, gastrointestinalen, hepatischen und nephrologischen Komplikationen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Akute, mit der Radiotherapie assoziierte Grad-3-Toxizitäten waren u. a. 8,1 % Dermatitis, 33,9 % Mukositis und 6,5 % Xerostomie. Als Spättoxizitäten von Grad 3 sind am häufigsten Hörverlust (5,2 %) und Trismus (3,4 %) aufgefallen.

Schlussfolgerung der Autoren Die lokoregionale Radiotherapie nach Chemotherapie verbessert das Gesamtüberleben von Patienten mit chemotherapiesensitivem mNPC signifikant.

Kommentar

In den letzten Jahren konnten prospektiv-randomisierte Studien Vorteile durch eine intensiviertere Chemotherapie zusätzlich zur Radiotherapie für nicht metastasierte Patienten demonstrieren [2]. In der metastasierten Situation dagegen

Originalpublikation You R, Liu YP, Huang PY et al (2020) Efficacy and safety of locoregional radiotherapy with chemotherapy vs chemotherapy alone in de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma—a multicenter phase III randomized clinical trial. *JAMA Oncol* <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1808>. Published online July 23, 2020

✉ PD Dr. med. Dr. med. habil. Panagiotis Balermipas
Panagiotis.Balermipas@usz.ch

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

bleibt die alleinige klassische Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin und 5FU oder neuerlich Cisplatin und Gemcitabin, seit mehreren Jahren der Standard [3]. Dieser brachte allerdings keine wesentlichen Fortschritte beim Überleben dieser Patienten. Dabei ist eine Fernmetastasierung bei Nasopharynxkarzinom gar nicht so selten: 8 % der Patienten werden mit synchronen Metastasen diagnostiziert, und 20–30 % werden im weiteren Krankheitsverlauf solche entwickeln [4]. Die Arbeit von You et al. ist die erste randomisierte Studie zum Stellenwert der Radiotherapie bei Nasopharynxkarzinomen in der metastasierten Situation und bestätigt ihren Einsatz erfolgreich. Die Toxizität war moderat und nicht unerwartet.

Frühere retrospektive Analysen haben in den letzten Jahren schon positive Daten für die lokale Bestrahlung des mNPC geliefert: Rusthoven et al. haben zum Beispiel in einer der größten Kohorten, bestehend aus 718 Fällen aus der Nationalen Krebs-Datenbank (NCDB), ein um 18 % verbessertes 5-Jahres-Überleben beobachtet nach einer medianen Nachbeobachtung von 4,4 Jahren nach CRT [5]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Zou et al. beobachtet [6]. Diese Gruppe hatte 462 Patienten gemäß deren metastatischer Tumorlast kategorisiert und die Beobachtungen an diesem Trainingsset sogar mit internen und externen Gruppen weiter validiert. Besonders Patienten mit oligometastatischer Erkrankung und diese mit mehreren Metastasen ohne hepatischen Befall hatten eindeutig von der aggressiven lokalen Therapie profitiert. Das 3-Jahres-Überleben betrug bis zu 72,8 % für die prognostisch günstigere oligometastasierte Subgruppe. Sowohl diese retrospektiven Studien als auch die hier präsentierte randomisierte Studie haben die strenge Selektion von ausschließlich de novo metastasierten Patienten gemeinsam. Ob sich die positiven Ergebnisse auf andere onkologische Situationen, z. B. die metachrone Metastasierung oder die induzierte Oligometastasierung oder die Oligoprogression, übertragen lassen, ist bisher noch unklar. Es wäre zum Beispiel denkbar, dass die beobachteten Überlebensvorteile mehr mit der Gesamtumorlast (wie in der Studie von Zou [6]) und weniger mit dem Zeitpunkt der Metastasierung zu tun haben.

Die größte Datenbankanalyse zum Thema, publiziert in 2017, hat insgesamt 3269 Patienten mit metastatischen Kopf-Hals-Tumoren aller Stadien inkludiert und konnte einen signifikanten Überlebensvorteil nach 2 Jahren von 13,6 % (34,2 % vs. 20,6 %) für Patienten mit radikaler Lokaltherapie (definiert als Operation oder Radiatio mit mindestens 60Gy) zeigen [7]. Die absolute Mehrheit der Patienten mit „radikaler“ Behandlung (1299 von 1495) hat eine Radiotherapie bekommen. In der Studie wurden auch 295 mNPC-Patienten mit ausgewertet. Interessanterweise war hier weder die Anzahl der Metastasen noch die Bestrahlungsdosis ein signifikanter prognostischer Faktor. Patienten mit einer palliativen Dosis <60Gy hatten aller-

dings keinen Überlebensvorteil. Da diese beiden Faktoren – niedrige Tumorlast zum Zeitpunkt der Behandlung und höhere „lokal kurative“ Dosis – in allen Studien signifikant das onkologische Ergebnis beeinflussten, sollten sie auch bei der täglichen klinischen Entscheidungsfindung eine Rolle spielen. Des Weiteren hatten auch Patienten in Hochvolumenzentren einen deutlicheren Überlebensvorteil, was für die Notwendigkeit einer Zentralisierung solcher schwierigen Fälle in großen, erfahrenen Tumorzentren spricht.

Die Ergebnisse der prospektiven Studie von You können noch besser vor einem allgemeinen Paradigmenwechsel in der radioonkologischen Indikationsstellung betrachtet werden, wo die radioonkologische Indikation sich im Bereich der Metastasierung immer mehr ausbreitet. Moderne technische Entwicklungen wie IMRT und SBRT haben eine schonende und effektive Behandlung dieser Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen erst möglich gemacht. Beeindruckende Behandlungsergebnisse konnten bis jetzt sowohl für die lokale Behandlung des Primarius, wie im Beispiel der STAMPEDE-Studie für das Prostatakarzinom [8], als auch für die Behandlung der Metastasen in der Histologie-agnostischen SABR-COMET-Studie [9] beobachtet werden. Das verbesserte Verständnis für die biologischen Hintergründe, aber auch für die genauere Differenzierung der verschiedenen oligometastasierten Situationen wird künftig wohl auch eine bessere Patientenselektion erlauben [10].

Fazit

Die hier besprochene Publikation bestätigt die in der radioonkologischen Praxis immer häufiger eingesetzte Strategie der lokalen hochdosierten Radiotherapie von Primärtumor und Metastasen beim primär metastasierten Nasopharynxkarzinom. Sie liefert damit zum ersten Mal Grad-I-Evidenz für die entsprechende Indikationsstellung. Die radioonkologische Behandlung von metastasierten Malignomen wird parallel mit der Verbesserung internistischer Systemtherapien in der Zukunft eine immer wichtigere Rolle spielen.

Panagiotis Balermipas, Zürich

Interessenkonflikt P. Balermipas gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Chan ATC, Grégoire V, Lefebvre J-L et al (2012) Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23(Suppl 7):vii83–vii85. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds266>
2. Zhang Y, Sun Y, Ma J (2019) Induction gemcitabine and cisplatin in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 39:39. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0385-5>

3. Zhang L, Huang Y, Hong S et al (2016) Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 388:1883–1892. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31388-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31388-5)
4. Lee AW, Law SC, Ng SH et al (1992) Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: late complications following megavoltage irradiation. *Br J Radiol* 65:918–928. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-65-778-918>
5. Rusthoven CG, Lanning RM, Jones BL et al (2017) Metastatic nasopharyngeal carcinoma: patterns of care and survival for patients receiving chemotherapy with and without local radiotherapy. *Radiother Oncol* 124:139–146. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.03.019>
6. Zou X, You R, Liu H et al (2017) Establishment and validation of M1 stage subdivisions for de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma to better predict prognosis and guide treatment. *Eur J Cancer* 77:117–126. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.029>
7. Zumsteg ZS, Luu M, Yoshida EJ et al (2017) Combined high-intensity local treatment and systemic therapy in metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 123:4583–4593. <https://doi.org/10.1002/cncr.30933>
8. Parker CC, James ND, Brawley CD et al (2018) Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 392:2353–2366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32486-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3)
9. 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*. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00818>
10. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB et al (2020) Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 21:e18–e28. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30718-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30718-1)



Neoadjuvante Radiochemotherapie verbessert bei resektablen und grenzwertig resezierbaren Pankreaskarzinomen die onkologischen Ergebnisse, bei resezierbaren aber nicht das Gesamtüberleben

Ergebnisse der niederländischen PREOPANC-Studie

Robert Michael Hermann¹ · Hans Christiansen²

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

Zielsetzung Mit einer randomisierten Studie sollte der Stellenwert einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (RCTX) bei resektablen und fraglich resektablen Pankreaskarzinomen im Vergleich zu einer primären Operation gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie (CTX) geprüft werden. Ziel der Vorbehandlung war ein Downstaging, das zu einer Verbesserung der operativen Ergebnisse und letztlich auch der Prognose führen kann. Ein weiteres Argument für die neoadjuvante Therapie war die meist bessere Compliance im Vergleich mit der adjuvanten Therapie nach großen tumorchirurgischen Eingriffen. Nachteilig hingegen könnten sich eine höhere perioperative Letalität und eine nicht ausreichend sichere kurative Resektion auswirken mit der Folge eines Progresses unter der adjuvanten Therapie.

Studiendesign Prospektiv wurden zwischen 2013 und 2017 in den Niederlanden 246 Patienten in der PREOPANC-Studie behandelt. Einschlusskriterien waren hämatogen nicht-

metastasierte Pankreaskarzinome. Tumoren ohne Involvierung der Arterien und nur mit $<90^\circ$ Ummauerung der Venen wurden als „resektabel“ eingestuft, Tumoren mit Involvierung der Arterien $<90^\circ$ und/oder der Venen zwischen 90 und 270° (ohne Okklusion) als grenzwertig resektabel. Ausgeschlossen waren cT1-Tumoren.

Die Patienten wurden randomisiert zwischen einer präoperativen RCTX („Neoadjuvanz“) und einer primären Operation gefolgt von einer adjuvanten CTX („Kontrolle“). Im neoadjuvanten Arm wurde zum Ausschluss einer okkulter Metastasierung und zur Beurteilung der Resektabilität vor Einleitung der Therapie eine Staging-Laparoskopie durchgeführt. Die RCTX bestand aus 3 Zyklen Gemcitabin (1000 mg/m^2 d1, 8, 15), der zweite Zyklus begleitet von einer Radiotherapie (RTX) mit $15 \times 2,4\text{ Gy}$ auf Primärtumor und verdächtige Lymphknoten. Nach 4 Wochen erfolgte ein Restaging mittels CT und nach 14–18 Wochen eine explorative Laparotomie, möglichst gefolgt von der Tumorresektion; postoperativ wurden noch 4 Zyklen Gemcitabin ergänzt. Im Kontrollarm wurden unmittelbar nach der Operation adjuvant 6 Zyklen Gemcitabin gegeben. Bei Pankreaskopfkarzinomen wurde eine pyloruserhaltende Whipple-Operation, bei Karzinomen des Pankreaskörpers und -schwanzes eine subtotale Organresektion mit Splenektomie durchgeführt.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), sekundäre Endpunkte das krankheitsfreie Überleben (DFS), die lokoregionale Kontrolle, die Fernmetastasenfreiheit, die Resektionsraten (R0–R2) und schließlich die Toxizität. Bei der statistischen Aufplanung der Studie wurde davon ausgegangen, durch die Neoadjuvanz das mediane Überleben von 11 auf 17 m (Monate) verlängern zu können.

Originalpublikation Versteijne E, Suker M, Groothuis K et al (2020) Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancers: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol* 38:1763–1773.

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

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

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

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

Ergebnisse 56 % der Patienten waren männlich und im Median 66 Jahre alt und in gutem Performance-Status. Bei 87 % waren die Karzinome im Pankreaskopf lokalisiert. Etwas mehr als die Hälfte der Karzinome wurde als resektabel, die anderen als grenzwertig resektabel eingestuft. 29 % hatten klinisch befallene regionale Lymphknoten. Im neoadjuvanten Therapiearm begannen nur 91 von 119 Patienten (76 %) mit der RCTX, weil die anderen u. a. peritoneale Metastasen bei der Staging-Laparoskopie hatten. 81 (89 %) erhielten die RCTX vollständig, vorzeitig wurde z. B. wegen Toxizität und dreimal wegen klinischen Progresses abgebrochen, zwei Todesfälle traten auf. Im CT beim Restaging fand sich bei 10 Patienten ein Progress. Letztlich wurden 72 (61 % des Gesamtkollektivs) reseziert. Die Resektionsraten unterschieden sich nach Neoadjuvanz und in der Kontrollgruppe nicht signifikant. In der Kontrollgruppe wurden 92 von 127 Patienten (72 %) reseziert, u. a. 14 Patienten nicht wegen okkulten Metastasen in der Staging-Laparoskopie. Die R0-Resektions-Rate war jedoch nach Neoadjuvanz signifikant höher als in der Kontrollgruppe (71 % vs. 40 %), dort war auch der Lymphknotenbefall signifikant geringer (33 % vs. 78 %), ebenso das perineurale Wachstum 39 % vs. 73 % und die venöse Infiltration 19 % vs. 36 %. Die adjuvante Chemotherapie begannen 55 Patienten (46 %) in der Neoadjuvanzgruppe, verglichen mit 51 % bei der Kontrollgruppe.

Nach 27 m (Monaten) Follow-up betrug das mediane OS in der Neoadjuvanz 16 m, verglichen mit 14,3 m in der Kontrollgruppe (n.s.). Dabei lag das OS bei den Kontrollen oberhalb der Annahmen bei der statistischen Studienplanung. Allerdings verbesserte die Neoadjuvanz das DFS und die lokale Kontrolle signifikant bei vergleichbarer Fernmetastasenfreiheit. Der deutlichste Effekt – auch auf das OS bezogen – zeigte sich in der Subgruppe der grenzwertig resektablen Karzinome: Hier wurde durch die Neoadjuvanz das mediane OS von 13 auf 17,6 m signifikant verlängert und zudem die lokale Kontrolle von 11 auf 27 m mehr als verdoppelt. Die Fernmetastasenfreiheit betrug 21,5 m im Vergleich zu 12,2 m in der Kontrollgruppe.

In beiden Armen war das OS nach R0-Resektionen signifikant besser als nach R1/2.

Hinsichtlich der Toxizität wurden in beiden Armen vergleichbar oft „serious adverse events“ (SAE) gemeldet (52 % vs. 41 %). Die perioperative Letalität wurde durch die Neoadjuvanz nicht gesteigert. Allerdings erhöhte sich die postoperative Komplikationsrate von 50 auf 68 % ($p=0,26$).

Schlussfolgerungen der Autoren Das primäre Studienziel, nämlich eine signifikante Verbesserung des OS durch die Neoadjuvanz im Gesamtkollektiv, wurde zwar verfehlt, doch wurden – bei insgesamt auch besserer Compliance – alle sekundären Endpunkte verbessert, sodass das neoadju-

vante Therapieschema im Vergleich zur primären Operation gefolgt von einer adjuvanten CTX überlegen erscheint.

Kommentar

Die hier vorgestellte niederländische Studie PREOPANC imponiert als erste große prospektiv randomisierte Studie, die den Stellenwert einer neoadjuvanten RCTX bei resektablen bzw. grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen herausarbeitete und publizierte.

Dabei zeigte sich – trotz des verfehlten primären Endpunkts der Verbesserung des OS im gesamten Kollektiv – eine beeindruckende Wirkung der neoadjuvanten Therapie. Das erhoffte Downstaging war so ausgeprägt, dass die prognostisch wichtige Rate an R0-Resektionen fast verdoppelt und die lymphogene Metastasierung nahezu halbiert wurde. Als „proof of principle“ können dabei die Therapieeffekte bei den Patienten mit grenzwertig resektablen Karzinomen gelten: Durch die Vorbehandlung wurden diese Tumoren deutlich sicherer resektabel, was sich über die massiv verbesserte lokale Kontrolle bis in ein signifikant verlängertes OS übersetzte. Neben der verbesserten lokalen Situation bei der Operation mag dabei auch entscheidend sein, dass drei Viertel der Patienten in der Neoadjuvanz zumindest mit der Systemtherapie begannen und fast 90 % dieser Patienten die Therapie auch vollständig erhielten. Nach primärer Operation konnte nur bei der Hälfte der Patienten postoperativ trotz des Settings einer großen Studie in tertiären Hochvolumenzentren die adjuvante CTX eingeleitet werden. In Kombination mit Gemcitabin war die Toxizität der RCTX dabei gut zu handhaben: Zwar war die postoperative Morbidität etwas erhöht, nicht aber die Letalität.

Eine kleinere koreanische Studie war zwei Jahre zuvor zu einem ähnlichen Ergebnis gekommen und unterstützt somit den Befund der PREOPANC-Studie, auch wenn die statistische Aussagekraft bei nur 50 randomisierten Patienten deutlich geringer ist wegen der vorzeitigen Schließung der Studie [1]. Dabei wurde ebenfalls eine Gemcitabine-basierte RCTX appliziert, die RTX erfolgte normofraktioniert bis 54 Gy sowohl im neoadjuvanten als auch im adjuvanten Arm. Das mediane OS wurde durch die Neoadjuvanz signifikant von 12 auf 21 m verbessert, ebenso die R0-Resektionen von 26 auf 52 % erhöht. Eine große Metaanalyse mit fast 3500 Patienten in retrospektiven und prospektiven Serien mit überwiegend resektablen Karzinomen zeigte ebenfalls eine Verlängerung des OS von 15 auf 19 m durch eine neoadjuvante (R)CTX, verglichen mit einem primär operativen Vorgehen ohne Neoadjuvanz [2].

Aus radioonkologischer Sicht ist das pragmatische Vorgehen bei der Bestrahlungsplanung in PREOPANC interessant. Vollständig wurde auf eine Erfassung elektiver Lymphabflüsse verzichtet. Als GTV wurde der Primär-

tumor einschließlich eventuell vergrößerter Lymphknoten gewählt, möglichst auf einem 4D-CT mit 10 Atemphasen abgegrenzt. Zum CTV wurde das GTV um 5 mm erweitert, das ITV stellte die Überlagerung der CTV in allen Atemphasen dar. Dieses wurde schließlich zum PTV um 1 cm erweitert. Aufgrund der Dosisvorgaben werden damit die „constraints“ der meisten Risikoorgane relativ problemlos eingehalten.

Trotz der Unterstützung durch die angeführten Vorgängerstudien lassen sich die Vorgaben und Ergebnisse der PREOPANC-Studie nicht unmittelbar in unsere klinische Praxis überführen. Die Systemtherapien sind mittlerweile deutlich effektiver geworden als die Monotherapie mit Gemcitabin. Zudem wurde im neoadjuvanten Setting nur ein Teil der Systemtherapie appliziert. Um die Vorteile des präoperativen Settings maximal ausnutzen zu können, wäre ein Protokoll im Sinne einer „vollständigen neoadjuvanten Therapie“ notwendig gewesen. Die derzeit besten Studienergebnisse sind bei resektablen Tumoren für die primäre Operation gefolgt von modifiziertem FOLFIRINOX publiziert worden, allerdings in einem hochselektionierten Patientengut (nach guter Genesung von der Tumorresektion), weswegen die Daten mit der hier vorgestellten Studie nicht verglichen werden können [3]. Der Logik der Überlegenheit neoadjuvanter Therapiestrategien folgend, rekrutieren derzeit mehrere Studien, die überwiegend in resektablen Stadien FOLFIRINOX neoadjuvant gegen adjuvant testen: NorPACT-1 [ClinicalTrials.gov NCT02919787], PANACHE01-PRODIGE48 [NCT02959879], PREOPANC-2. Auch andere Kombinationstherapien werden aktuell klinisch auf die optimale Sequenz hin untersucht (z. B. Gemcitabin + nab-Paclitaxel durch die AIO-Studie NEONAX [NCT02047513]).

Mit Blick auf die in der hier kommentierten PREOPANC-Studie erfolgte ausgeprägte Tumorregression durch die neoadjuvante RTX, allein schon in Kombination mit Gemcitabin, erscheint als nächster Schritt der Therapieoptimierung die Integration der RTX in moderne neoadjuvante Polychemotherapieprotokolle sinnvoll. Und das insbesondere bei grenzwertig resektablen bzw. primär nichtresektablen, lokal fortgeschrittenen Tumoren, um sie in eine kurativ operable Situation zu überführen. Solche Therapieschemata sind bereits auf ihre Durchführbarkeit getestet, z. B. bei grenzwertig resektablen Tumoren mit einer 65 %igen R0-Resektions-Rate [4]. Bisher kann ihr Stellenwert aber solange sicher eingeordnet werden, bis Phase-III-Daten publiziert sind. Bei primär nichtresektablen Karzinomen zeigten die ersten Zwischenauswertungen der CONKO-007-Studie bei 180 Patienten, dass nach einer Induktionstherapie mit FOLFIRINOX oder Gemcitabin immerhin noch 70 % anschließend zwischen weiterer CTX oder RCTX randomisiert werden konnten [5]. Insgesamt wurden 20 % des Gesamtkollektivs schließlich einer Resek-

tion zugeführt, und immerhin konnten 14 % doch noch R0-reseziert werden, mit entsprechend verbesserter Prognose im Vergleich mit nichtoperierten Patienten.

Fazit

1. Durch die neoadjuvante Radiochemotherapie (RCTX) mit Gemcitabin wurde im Vergleich zur primären Operation gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie (CTX) zwar noch nicht das „overall survival“ (OS) des Gesamtkollektivs verbessert, aber immerhin ein ausgeprägtes Downstaging erreicht, welches zu einer deutlichen Erhöhung der R0-Resektions-Rate, der lokalen Kontrolle und des DFS führte.
2. Patienten mit grenzwertig R0-resektablen Pankreaskarzinomen profitierten besonders von der neoadjuvanten RCTX: In dieser Subgruppe kann sogar das OS signifikant verlängert werden.
3. Die neoadjuvante Therapie ist in erfahrenen Händen gut steuerbar und verträglich. Zwar kann sie zu erhöhter postoperativer Morbidität führen, aber wohl kaum zu einer gesteigerten Letalität.
4. Der Stellenwert der RTX im Setting moderner Polychemotherapien (FOLFIRINOX) kann noch nicht sicher abgeschätzt werden. Zudem wird wahrscheinlich eine differenzierte Betrachtung der resektablen, grenzwertig resektablen und nichtresektablen, aber noch lokoregionär begrenzten Tumoren notwendig sein.

Robert Michael Hermann, Westerstede, und Hans Christiansen, Hannover

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt R.M. Hermann und H. Christiansen 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

1. Jang JY, Han Y, Lee H et al (2018) Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: A prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. *Ann Surg* 268:215–222
2. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG et al (2018) Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 105:946–958
3. Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al (2018) FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 379:2395–2406
4. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP et al (2018) Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 4:963–969
5. Fietkau R, Grützmann R, Wittel UA et al (2020) R0 resection following chemo (radio)therapy improves survival of primary inoperable pancreatic cancer patients. Interim results of the German randomized CONKO-007± trial. *Strahlenther Onkol.* <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01680-2>