



# Organerhaltende Therapie des Harnblasenkarzinoms

Jürgen Dunst<sup>1</sup>

Online publiziert: 27. April 2020  
© Der/die Autor(en) 2020

**Hintergrund** Seit Jahrzehnten besteht die Möglichkeit einer organerhaltenden Behandlung des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms durch transurethrale Tumorsektion (TUR) und Radiochemotherapie (RCT). In den Patienteninformationen der Deutschen Krebshilfe (den „Blauen Ratgebern“) wird diese Therapie als äquieffektive Alternative zur Zystektomie dargestellt [4]. Dennoch machen die Urologen von dieser Option wenig Gebrauch. Dass das an den Patienten liegt, die eine Zystektomie als primäre Therapie bevorzugen, ist kaum vorstellbar. Vermutlich besteht einfach ein Informationsdefizit der behandelnden Ärzte. Es ist daher wichtig, immer wieder auf dieses Therapiekonzept, das 1982 von den Erlangern Alfred Sigel (Urologie) und Rolf Sauer (Radioonkologie) eingeführt wurde, hinzuweisen und aktuelle Daten zu publizieren, zumal der zusätzliche Einsatz der regionalen Tiefenhyperthermie zur RCT einen Prognosesprung verspricht. Die Kollegen des Universitätsklinikums Erlangen machen das und haben kürzlich überzeugende Langzeitdaten vorgelegt [7].

**Patienten und Methode** Zwischen 1982 und 2016 wurden an der Strahlenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg 664 Patienten mit einem Blasenkarzinom lediglich noch transurethral reseziert, also primär nicht mehr zystektomiert, sondern mit dem Ziel des Organerhalts anschließend nur noch bestrahlt, später radiochemotherapiert und in den letzten Jahren noch zusätzlich hyperthermiert. Für die hier kommentierte Analyse wurden die Therapieergebnisse bei 369 Patienten mit oberflächlichen High-risk-Tumoren (pTa, pTis, pT1, jeweils mit Indikation zur Zystektomie) und T2-Tumoren untersucht, fortgeschrittene Tumoren (cT3–4)

aber ausgeschlossen. Ziel war eine organ- und funktionserhaltende Therapie bei Patienten mit der herkömmlichen Indikation zur Zystektomie.

Das Therapiekonzept bestand aus einer transurethralen Resektion (TUR mit dem Ziel einer R0-TUR) und einer Radiotherapie sowie anschließenden Salvage-Zystektomie bei Rest- oder Rezidivtumor. Die Radiotherapie war von 1982 bis 1985 eine alleinige Strahlentherapie (RT), ab 1985 eine simultane Radiochemotherapie (RCT) mit Cisplatin, später zusätzlich 5-FU, also eine nur strahlensensibilisierende Chemotherapie während der Radiotherapie (keine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie). Die Strahlendosis betrug 50,4 Gy im Bereich der Blase und der regionalen Lymphknoten in Einzeldosen von 5-mal wöchentlich 1,80 Gy, gefolgt von einem Boost auf die Harnblase bis 55,8 Gy nach R0-TUR bzw. bis zu einer Gesamtdosis von 59,4 Gy bei Residualtumor (R1–2 nach TUR). Ab 2005 wurde während der Strahlentherapie zusätzlich 1-mal wöchentlich eine regionale Tiefenhyperthermie mit einem BSD-2000-3D/PC-Hyperthermie-System (RCT + RHT) durchgeführt. Das mediane Follow-up betrug 71 Monate.

**Ergebnisse** 290 von 369 Patienten (83 %) erlebten eine komplette Tumorremission bei der Kontroll-TUR 6 Wochen nach Radiotherapie. Die CR-Rate betrug 68 % nach alleiniger Radiotherapie, 86 % nach Radiochemotherapie und 87 % nach Radiochemotherapie plus Hyperthermie ( $p=0,037$ ). Das 5-Jahres-Überleben betrug 45 % nach RT, 64 % nach RCT und 87 % nach RCT + RHT. 55 Patienten wurden im Verlauf v. a. wegen Rezidiv oder Zweittumor zystektomiert. Nach 5 Jahren wurde ein Blasenerthalt bei 82 % der Patienten nach Radiochemotherapie und bei 96 % nach Radiochemotherapie plus Hyperthermie erreicht; nach 10 Jahren betragen diese Werte 78 % bzw. 96 %. Die meisten Patienten vertrugen die Therapie (RT oder RCT) gut. Eine Akuttoxizität Grad 3 und 4 betraf fast nur hämatologische Nebenwirkungen (Leukopenie Grad 3: 25 %, Thrombopenie: 6 %, Grad 4: Leukopenie 4 %). Die Grad-3-Nebenwirkungen der Strahlentherapie als

**Originalpublikation** Merten R, Ott O, Haderlein M et al (2019) Long-term experience of chemoradiotherapy combined with deep regional hyperthermia for organ preservation in high-risk bladder cancer (Ta, Tis, T1, T2). *The Oncologist* 24:1–10

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

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

radiogene Zystitis betrafen 6 % der Patienten. Die Spättoxizität war gering: 61 % Grad 0 bei RCT, 32 % Grad 0 bei RCT+RHT. Relevante Spätfolgen betrafen Zystektomien wegen Blasenschrumpfung (2 %,  $n=6$ ) und eine reduzierte Blasenkapazität <200 ml (10 %), 5 Patienten entwickelten operationspflichtige Darmstenosen.

**Schlussfolgerungen der Autoren** Die multimodale organ- und funktionserhaltende Therapie, bestehend aus TUR und Radiochemotherapie, ist bei Harnblasenkarzinomen sehr erfolgreich. Die erreichten Überlebensraten sind zumindest so gut wie nach Zystektomie. Dabei können 4 von 5 Patienten eine funktionsfähige Blase behalten. Die Hinzunahme der regionalen Tiefenhyperthermie verbessert die Erfolgsaussicht auf einen Blasenerhalt zusätzlich.

## Kommentar

„Radiotherapy and organ preservation in bladder cancer: are we ignoring the evidence?“ [3]. Dieser immer noch lesenswerte Kommentar von Mary Gospodarowicz erschien im Jahr 2002 im *Journal of Clinical Oncology* anlässlich einer Publikation der Erlanger Daten über die organerhaltende Behandlung des Harnblasenkarzinoms [8]. Bereits damals stand fest, dass die organerhaltende Therapie bei muskelinvasiven Blasenkarzinomen als Alternative zur Zystektomie angesehen werden muss ohne Einbußen im „overall survival“. Es gab damals (wie heute) keine direkten randomisierten Vergleiche zwischen Zystektomie und dem organerhaltenden Konzept. Aber die beste verfügbare Evidenz zeigte und zeigt die Gleichwertigkeit beider Ansätze bezüglich des Überlebens [1, 2, 9]. In den blauen Ratgeberheften der Deutschen Krebshilfe wird die Möglichkeit der Organerhaltung dargestellt [4]. Dennoch wird diese Option von den Urologen kaum genutzt. Es ist erstaunlich, wie wenig sich daran in fast 20 Jahren geändert hat!

Zurück zum Anfang: Das Urothelkarzinom der Harnblase (nur darum geht es; die anderen seltenen Entitäten sind gesondert zu betrachten) ist ein strahlenempfindlicher Tumor. In den 1970er- und 1980er-Jahren wurden an einigen Orten (v. a. in Großbritannien und Skandinavien) hoch dosierte Bestrahlungen als Alternative zur Zystektomie eingesetzt. Die Ergebnisse dieser „radikalen Radiotherapie“ hinsichtlich Tumorkontrolle und Überleben waren nicht schlecht, aber es gab eine relevante Rate an Spätfolgen mit schlechtem funktionellem Ergebnis. Vor allem eine Blasenschrumpfung mit stark verkürztem Miktionsintervall, die gelegentlich eine sekundäre Zystektomie erforderte. Eine wesentliche Verbesserung (aus meiner Sicht der entscheidende Durchbruch) waren die ab Ende der 1980er-Jahre in Boston und Erlangen entwickelten Konzepte, die die Grundprinzipien einer modernen, auf Funktionserhalt aus-

gerichteten organerhaltenden Therapie berücksichtigten [1, 8]. Diese Therapiestrategie beinhaltet eine möglichst komplette, aber organerhaltende Tumorsektion (Resektion mit adjuvanter Therapie ist erfolgreicher als alleinige Bestrahlung), danach eine simultane Radiochemotherapie als wichtigster Baustein zur langfristigen Tumorkontrolle (vor allem Cisplatin verstärkt die Strahlenwirkung relevant), anschließend Re-Evaluierung des Therapieansprechens und Beschränkung der Radikal-OP auf Patienten mit Resttumor oder Rezidiv. Die Strahlendosis wird in diesen Konzepten (anders als bei der „radikalen Radiotherapie“) auf eine moderate, hinsichtlich Funktionserhalt optimale Dosis reduziert. Beim Blasenkarzinom beträgt diese Dosis, die auf die ganze Blase ohne relevantes Risiko für Funktionseinschränkungen appliziert werden kann, etwa 55 bis 60 Gy in konventioneller Fraktionierung. Das Ziel einer maximalen Tumorkontrolle durch Strahlentherapie wird dabei dem Funktionserhalt untergeordnet. Die auf diese Weise erreichten Überlebensraten mit Funktionserhalt sind gut und beispielsweise besser als beim Larynxkarzinom, bei dem heute ein Stimm- und Kehlkopferhalt angestrebt wird und bei etwa drei Viertel der Patienten auch gelingt. Die simultane Chemotherapie leistet einen wichtigen Beitrag zur lokalen Tumorkontrolle; dies ist auch durch randomisierte Studien bestätigt [5].

Die Zystektomie bedeutet für viele Patienten eine erhebliche Belastung und Einbuße an Lebensqualität und ist aus meiner Sicht in diesem Punkt durchaus einer Laryngektomie vergleichbar, auch wenn die Auswirkungen für Außenstehende weniger offensichtlich sind. Die von operativer Seite als Durchbruch gefeierten orthotopen Ersatzblasen kommen nur bei weniger als der Hälfte der Patienten zum Einsatz, und 10 % dieser Patienten sind dann auch noch inkontinent. In der Praxis werden infolge dessen weiterhin landauf landab überwiegend Ableitungen nach außen gelegt, die als „nasses Stoma“ schwieriger zu pflegen sind als ein Anus praeter. Auch gibt es sekundäre sexuelle Probleme. Ferner ist die Zystektomie per se nicht gerade komplikationslos, und bei fortgeschrittenen Tumoren besteht ein hohes lokoregionales Rezidivrisiko. Gerade für dieses Kollektiv an der Grenze zwischen kurativer Intention und palliativer Therapie sollte deshalb ein organerhaltendes Konzept mit Radiochemotherapie als Option der ersten Wahl gelten.

Das besondere an den hier vorgestellten Erlanger Daten ist der zusätzliche Einsatz der Hyperthermie simultan zur voll dosierten RCT [6]. Die Erlanger Kollegen sind auf diesem Gebiet international führend. Die hier berichteten Daten zum Blasenerhalt sind exorbitant gut und müssen als neuer Benchmark angesehen werden. Ich kenne keine besseren Daten.

## Fazit

„Are we ignoring the evidence?“, fragte schon vor fast 20 Jahren die amerikanische Onkologin Mary Gospodarowicz. Die Antwort lautet leider auch heute noch: „Yes, we do.“ Das sollte uns allen ein Ansporn sein, für die uns anvertrauten Patienten das Beste zu erreichen.

*Jürgen Dunst, Kiel*

**Funding** Open Access funding provided by Projekt DEAL.

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

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

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

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

## Literatur

1. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU et al (2012) Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol* 61:705–711
2. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T et al (2018) A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 36:43–53
3. Gospodarowicz M (2002) Radiotherapy and organ preservation in bladder cancer: are we ignoring the evidence? *J Clin Oncol* 20:3048–3050
4. [https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue\\_Ratgeber/Blasenkrebs\\_BlaueRatgeber\\_DeutscheKrebshilfe.pdf](https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue_Ratgeber/Blasenkrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf). Zugegriffen: 27.02.2020
5. James ND, Hussain SA, Hall E et al (2012) Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 366:1477–1488
6. Longo TA, Gopalakrishna A, Tsivian M et al (2016) A systematic review of regional hyperthermia therapy in bladder cancer. *Int J Hyperthermia* 32:381–389
7. Merten R, Ott O, Haderlein M et al (2019) Long-term experience of chemoradiotherapy combined with deep regional hyperthermia for organ preservation in high-risk bladder cancer (Ta, Tis, T1, T2). *The Oncol* 24:1–10
8. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R et al (2002) Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 20:3061–3071
9. Scrimger RA, Murtha AD, Parliament MB et al (2001) Muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder: population-based study of patterns of care and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:23–30



# Verminderung des Risikos eines In-Brust-Rezidivs: externe akzelerierte Teilbrust- vs. Ganzbrustradiotherapie für brusterhaltend operierte Patientinnen mit DCIS oder nodal-negativem Mammakarzinom

## Die multizentrische, randomisierte RAPID-Studie

Rainer Souchon<sup>1</sup>

Online publiziert: 27. April 2020  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

**Hintergrund** Nach brusterhaltender Operation vermindert eine perkutane Radiotherapie der gesamten Brust (WBI) mit werktäglich einmaligen Behandlungen über 3–5 Wochen die Lokalrezidivraten und führt zu guten kosmetischen Ergebnissen. Akzelerierte Teilbrustbestrahlungen (APBI) des Tumorbetts, appliziert innerhalb von einer Woche, sollten die Behandlungen komfortabler machen. Im RAPID-Trial wurde untersucht, ob eine External-beam-APBI (EB-APBI) einer WBI nicht möglicherweise unterlegen ist.

**Methodik** An der multizentrischen, randomisierten, auf Nichtunterlegenheit angelegten Studie beteiligten sich 33 Zentren in Kanada, Australien und Neuseeland. Brust-erhaltend operierte  $\geq 40$ -jährige Patientinnen mit DCIS (ductales Carcinoma in situ) oder nodal-negativem Mammakarzinom wurden 1:1 randomisiert zur Therapie entweder in Form einer EB-APBI (38,5 Gy in 10 Fraktionen, zweimal täglich über 5–8 Tage) oder in Form einer WBI (42,5 Gy, appliziert in 16 Fraktionen, einmal täglich, über 21 Behandlungstage oder 50 Gy, appliziert in 25 Fraktionen, einmal täglich, über 35 Behandlungstage). Primärer Studienendpunkt war ein ipsilaterales lokales Rezidiv (IBTR), analysiert nach „intention to treat“. Die Studie war angelegt auf Basis einer erwarteten IBTR-Rate von 1 bis 5 % in der

WBI-Gruppe, um mit 85 % Power einen Anstieg der IBTR-Rate um 1–5 % in der EB-APBI-Gruppe auszuschließen. Eine Nichtunterlegenheit würde nachgewiesen sein, wenn die Obergrenze des zweiseitigen 90 %-Konfidenzintervalls (CI) für die IBTR-Hazard-Ratio (HR) unter 2,02 liegt.

**Ergebnisse** Zwischen dem 7. Februar 2006 und dem 15. Juli 2011 wurden 2135 Patientinnen registriert und 1070 in den EB-APBI- und 1065 in den WBI-Arm randomisiert. Von diesen erhielten letztlich 1044 eine EB-APBI und 1047 eine WBI. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 8,6 Jahre (IQR 7,3–9,9). Die kumulativen IBTR-Raten nach 8 Jahren betragen für die EB-APBI-Gruppe 3,0 % (95 %-CI 1,9–4,0) und für die WBI-Gruppe 2,8 % (1,8–3,9). Die HR für die EB-APBI- vs. WBI-Gruppen lag bei 1,27 (90 % 0,84–1,19). Radiogene Akuttoxizitäten ( $\geq$  Grad 2, innerhalb von 3 Monaten nach RT-Beginn) traten seltener auf in der EB-APBI-Gruppe (300 [28 %] von 1070 Patientinnen) als in der WBI-Gruppe (484 [45 %] von 1065;  $p=0,0001$ ). Demgegenüber entstanden radiogene Spättoxizitäten ( $\geq$  Grad 2, später als 3 Monate nach RT) häufiger in der EB-APBI-Gruppe (346 [32 %] von 1070) als in der WBI-Gruppe (142 [13 %] von 1065 Patientinnen;  $p=0,0001$ ). Unbefriedigende kosmetische Resultate (definiert als „ausreichend [fair]“ oder „schlecht [poor]“) bestanden häufiger in der EB-APBI- als in der WBI-Gruppe nach 3 Jahren (absoluter Unterschied: 11,3 %, 95 %-CI 7,5–15,0), nach 5 Jahren (16,5 %, CI 12,5–20,4) und nach 7 Jahren (17,7 %, CI 12,9–22,3).

**Interpretation der Autoren** In Bezug auf die Verhinderung eines IBTR war eine EB-APBI einer WBI nicht unterlegen. Bei geringerer radiogener Akuttoxizität war eine EB-APBI jedoch mit einem moderaten Anstieg der Spättoxizität und ungünstigerer Kosmesis verbunden, was mit der

**Originalpublikation** Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS et al (2019) RAPID Trial Investigators. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* 394:2165–2172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32515-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32515-2). Epub 2019 Dec 5

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

<sup>1</sup> Paul-Lincke-Ufer 8b, 10999 Berlin, Deutschland

zweimal täglichen Applikation zusammenhängen könnte. Andere Ansätze wie eine nur einmal tägliche EB-APBI-Behandlung könnten zu einer besseren Kosmesis führen und sollten untersucht werden.

## Kommentar

Zur Minderung des Risikos nichtinvasiver oder invasiver In-Brust-Rezidive (IBTR) nach operativer Behandlung von Patientinnen mit DCIS oder invasivem Mammakarzinom im lokal begrenzten Stadium und mit niedrigem Risikoprofil werden inzwischen alleinige akzelerierte Teilbrust-Bestrahlungsbehandlungen (APBI) als angemessene Alternativen zur konventionellen perkutanen Bestrahlungstherapie der gesamten verbliebenen Brust (WBI) angesehen [1–6]. Die Rationale für die Anwendung von Teilbrustbestrahlungsformen resultiert aus der Beobachtung, dass die meisten Lokalrezidive (IBTR) in unmittelbarer Umgebung zum Primärtumor auftreten. Zudem können durch eine Verkleinerung des Bestrahlungsvolumens und Anwendung spezieller Techniken radiogene Spätfolgen an Nachbarorganen gemindert werden [7, 8]. Diese Erkenntnisse werden auch berücksichtigt bei dem auf die Tumorregion begrenzten Boost-Konzept im Rahmen einer WBI bei Patientinnen mit ungünstiger Risikokonstellation.

Akzelerierte Radiotherapieverfahren (APBI) wurden in erster Linie entwickelt, um die Therapiedauer durch jeweilige Applikation hoher Einzeldosen zu verkürzen und somit die Behandlung für die Patientinnen zu vereinfachen. Mit derselben Zielsetzung werden auch bei der WBI in randomisierten klinischen Studien unterschiedliche Hypofraktionierungskonzepte erfolgreich eingesetzt. Sie bilden den derzeitigen Behandlungsstandard mit Applikation von ca. 40 Gy Gesamtdosis (GD) mit täglichen Einzeldosen, verabreicht in 3 Wochen.

In prospektiven, randomisierten klinischen Studien wurden unterschiedliche APBI-Techniken (Single- oder Multi-Katheter-Brachytherapien, intraoperative RT mit Elektronen oder Photonen, External-beam-RT [EB-APBI] in Form einer 3-D-konformalen [3-D-CRT] oder als intensitätsmodulierte (IMRT) mit Linearbeschleunigern) angewandt und im Vergleich zu WBI-Verfahren eingesetzt. Gegenüber anderen APBI-Verfahren hat die EB-APBI-Technik den Vorteil, dass sie weltweit verfügbar, nicht invasiv und nicht ressourcenintensiv ist.

Unter den wenigen Vergleichsstudien von alleiniger EB-APBI gegenüber konventioneller und/oder hypofraktionierter WBI weisen der RAPID-Trial [9, 10] und der UK-IMPORT-LOW-Trial [11] für einen *Nichtunterlegenheitstest* zur Ermittlung von IBTR-Raten, Überlebens- und Todeswahrscheinlichkeiten sowie für Toxizitäts- und Kosmesisbeurteilungen statistisch adäquate Kohortengrößen auf [2,

3, 9–11]. Das trifft auch für den zeitgleich zum RAPID-Trial publizierten NSBAP-B-9/RTOG 0413-Trial zu, in dem die Teilbrustbestrahlung in ca. 70 % als EB-APBI erfolgte [12]. Zu beachten ist, dass der NSBAP-B-9/RTOG-0413-Trial – im Gegensatz zu den anderen Studien – auf *Gleichwertigkeit* von EB-APBI und WBI, also eben nicht auf Nichtunterlegenheit wie die anderen, angelegt war. Es scheint somit lohnenswert, bei einer Kommentierung der RAPID-Studie auch die beiden anderen großen Studien in den Blick zu nehmen, deren Resultate durch die Größe ihrer Kohorten und durch ausreichende Nachbeobachtungszeiten von 7,2 (UK-IMPORT LOW), 8,6 (RAPID) bzw. 10,2 Jahren (NSBAP-B-9/RTOG 0413) mit hoher statistischer Power gut abgesichert sind:

In der RAPID-Studie wurde die EB-APBI in Einzeldosen (ED) von 3,85 Gy in 10 Fraktionen (2/d) bis zur Gesamtdosis (GD) von 38,5 Gy verabreicht, in der NSBAP-B-9/RTOG-0413-Studie erfolgte die EB-APBI mit ED von 3,85 Gy in 10 Fraktionen bis zur GD von 38,5 Gy. In diesen beiden Studien lag die EB-APBI-Therapiedauer mit 5–7 Tagen somit erheblich unter der mit 19 bzw. 35 Tagen für die WBI-Gruppen. In der UK-IMPORT-LOW-Studie wurde die EB-APBI mit ED von 2,66 Gy in 15 Fraktionen bis zur GD von ca. 40 Gy über 3 Wochen appliziert; hier waren also Anzahl der Fraktionen und Therapiedauer für die EB-APBI-Studie und zwei Gruppen von WBI (Standard: 40 Gy GD, experimentell: 36 Gy GD plus simultaner integrierter Boost der Tumorregion auf hier resultierend 40 Gy GD) identisch.

In Bezug auf die *IBTR-Raten* als erstes Ereignis eines Krankheitsrückfalls kommen die drei großen Studien (RAPID, UK IMPORT LOW, NSBAP-B-9/RTOG 0413) zur EB-APBI zu weitgehend identischen Ergebnissen:

In der RAPID-Studie ist die 8 Jahre kumulierte IBTR-Rate mit 3,0 % (EB-APBI) bzw. 2,8 % (WBI), entsprechend einer jährlichen Rezidivrate von ca. 0,35 %, in beiden Armen sehr niedrig. Die HR war für die EB-APBI vs. WBI numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant höher (HR = 1,27;  $p = n.s.$ ). Beachtenswerterweise traten die insgesamt wenigen IBTR bei der EB-APBI häufiger außerhalb der Tumorexstirpationsregion, bei der WBI häufiger innerhalb dieser auf. Diese unerwartete Beobachtung kann derzeit nicht erklärt werden und müsste in weiteren Studien bestätigt werden. Im Hinblick auf die IBTR-Risikominderung im RAPID-Trial ist jedoch eine Nichtunterlegenheit von EB-APBI gegenüber WBI bestätigt worden.

In der NSBAP-B-9/RTOG-0413-Studie waren die IBTR-Raten nach 10 Jahren mit ca. 3,9 % (WBI) vs. 4,6 % (APBI), entsprechend einer jährlichen Rezidivrate von ca. 0,4 %, in beiden Armen vergleichbar niedrig wie in der RAPID-Studie (HR 1,22; 0,94–1,58). Die statistisch definierten Vorgaben für eine Gleichwertigkeit wurden jedoch nicht erfüllt. In der Subgruppenanalyse ließen sich insgesamt geringe



Unterschiede nachweisen, sodass eine Unterlegenheit der APBI nicht ausgeschlossen werden kann. Der absolute Unterschied beider Modalitäten liegt zwar nur bei <1 %, gab aber Anlass zu der Bewertung, dass die WBI ein sichereres Therapieverfahren sei. Der dokumentierte Vorteil im rezidivfreien Überleben nach WBI führte allerdings nicht zu Unterschieden bezüglich Fernmetastasenfreiheit und Gesamtüberleben.

Im UK-IMPORT-LOW-Trial betragen die in 5 Jahren kumulierten IBRT-Raten 1,1 % in der Standard-WBI-Gruppe, 0,2 % in der experimentellen WBI-Gruppe mit auf 36 Gy reduzierter GD plus simultaner Boost-RT und 0,5 % in der EB-APBI-Gruppe. Die HR lag bei über 2,03 ( $p=0,003$  für die auf 36 Gy GD reduzierte WBI-Gruppe und  $p=0,016$  für die EB-APBI-Gruppe, verglichen mit der Standard-WBI-Kohorte), sodass sowohl eine auf 36 Gy GD plus Tumorbett-Boost auf 40 Gy GD als auch eine EB-APBI der Standard-WBI nicht unterlegen sind.

Eine Begrenzung des Bestrahlungsvolumens auf die Region des Tumorbetts bei einer alleinigen APBI ließ ein günstigeres kosmetisches Langzeitergebnis im Vergleich zur WBI erwarten und sollte sich auch in unterschiedlichen *radiogenen Akut- und Spätfolgen* und kosmetischen Resultaten widerspiegeln. Hierzu ergeben die drei großen Studien (RAPID, UK IMPORT LOW, NSBAP-B-9/RTOG 0413) beim Vergleich von EB-APBI mit WBI beachtenswerte Einsichten:

In der RAPID-Studie war neben dem Vergleich von EB-APBI mit einer WBI als weiterer konzeptioneller innovativer Ansatz auch ein Vergleich unterschiedlicher Akzelerierungen der Hypofraktionierungen der EB-APBI mit täglich zweimaligen (bei einem Zeitintervall von ca. 6 h) vs. einmaligen Applikationen geprüft worden. Dieser Ansatz wirkte sich auf die radiogenen Spätfolgen und resultierenden Kosmesisbeurteilungen aus [9]. So traten in der RAPID-Studie radiogene *Grad-2-Akuttoxizitäten* (Dermatitis, Brustschwellung, Schmerzen in der Brust, Pneumonitis) bei einer EB-APBI im Vergleich zur WBI statistisch signifikant seltener auf durch weniger Dermatitis und Schwellungen. Für Grad-3-Akuttoxizitätsereignisse ergaben sich allerdings keine signifikanten Unterschiede. Demgegenüber ereigneten sich radiogene *Grad-2- und Grad-3-Spättoxizitäten* (Parameter: Induration bzw. Fibrose, Teleangiektasien, Fettnekrosen, Brust- und Brustwand Schmerzen) statistisch signifikant häufiger in der EB-APBI-Gruppe durch vermehrtes Auftreten von Brustindurationen und Teleangiektasien mit entsprechender Verschlechterung der Kosmesis.

Während die radiogene Akuttoxizität – und nachfolgend auch die Kosmesis – wohl mehr von der applizierten Gesamtdosis als von der Fraktionsgröße abhängt, dürfte die radiogene Spättoxizität eher vom Ausmaß des bestrahlten Volumens, der Größe der einzelnen Fraktion oder dem

Zeitintervall zwischen den Fraktionen beeinflusst werden. Die Autoren der RAPID-Studie vermuten aufgrund radiobiologischer Modelle weniger die Höhe der Einzeldosis pro Fraktion und das Bestrahlungsvolumen als maßgebliche Einflussgrößen für die häufigeren Spättoxizitäten bei Verwendung der EB-APBI. Als entscheidend sehen sie das mit 6 h zu geringe Zeitintervall zwischen den Fraktionen bei der EB-APBI an, das keine ausreichende Reparatur des gesunden Gewebes auf die Bestrahlung ermögliche [9, 10]. Ein Intervall von 24 h oder mehr erweist sich demzufolge als geeigneter.

Im UK-IMPORT-LOW-Trial wurden radiogene Spätfolgen (Parameter: Aussehen, Verhärtungen, Verfestigung, Verkleinerung der Brust, Hautveränderungen, Schulterversteifung) nach einer EB-APBI signifikant seltener beobachtet als nach einer Standard-WBI. Diese günstigeren Ergebnisse der EB-APBI wurden auch in der Gruppe der hypofraktionierten, mit reduzierter GD von 36 Gy plus simultan integriertem Boost erfolgenden WBI beobachtet.

Im NSBAP-B-9/RTOG-0413-Trial erfolgten keine detaillierten Untersuchungen hinsichtlich radiogener Spättoxizitäten und Kosmesis zwischen den verschiedenen APBI-Verfahren untereinander und gegenüber der WBI. Signifikante Unterschiede in der Toxizität ergaben sich nicht: Grad 2 bei 921 (44 %) und Grad 3 bei 201 (10 %) Patientinnen in der APBI-Gruppe gegenüber Grad 2 in 1193 (59 %) und Grad 3 bei 143 (7 %) in der WBI-Gruppe.

## Fazit

Bei Patientinnen mit niedrigem Rückfallrisiko belegen die drei großen Studien trotz ihrer z. T. unterschiedlichen Einschlusskriterien, Applikationsfraktionierungen und statistischen Zielsetzungen („non-inferiority vs. equivalence“) eine hohe Effektivität bei der Reduktion von IBRT durch eine (normo- oder hypofraktionierte) WBI oder alleinige EB-APBI. Zwar treten deutlich weniger unerwünschte radiogene Spätfolgen bei einer WBI im Vergleich zur EB-APBI in der RAPID-Studie auf und sind in dieser die kosmetischen Ergebnis bei der WBI besser, aber durch ausreichend große Zeitintervalle ( $\geq 24$  h) können günstigere und in etwa zur WBI gleichwertige Ergebnisse mit einer alleinigen EB-APBI erreicht werden: Offenbar ist das Ausmaß der Akzeleration und nicht oder weniger die Höhe der Einzeldosen bei Hypofraktionierungskonzepten radiobiologisch relevanter und entscheidend für Spätfolgen und Kosmesis. Eine Behandlungsdauer von 3 Wochen scheint nach derzeitiger Studienlage sowohl für eine hypofraktionierte WBI als auch für eine EB-APBI optimal. Ergebnisse weiterer laufender Hypofraktionierungsstudien bleiben abzuwarten.

Rainer Souchon, Berlin

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

## Literatur

- Krug D, Baumann R, Budach W et al (2017) Breast cancer expert panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). Current controversies in radiotherapy for breast cancer. *Radiat Oncol* 12(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0766-3> (Review)
- Livi L, Meattini I, Marrazzo L et al (2015) Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 51(4):451–463
- Rodriguez N, Sanz X, Dengra J et al (2013) Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87(5):1051–1057
- Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al (2009) Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74(4):987–1001. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.031>
- Strnad V, Major T, Polgar C, Lotter M et al (2018) ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost—GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiother Oncol* 128(3):411–420. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.04.009>
- Strnad V, Krug D, Sedlmayer F et al (2020) DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation. *Strahlenther Onkol*. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01613-z>
- Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO), Duma MN, Baumann R, Budach W et al (2019) Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German society of radiation oncology (DEGRO). *Strahlenther Onkol* 195(10):861–871. <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01495-w>
- Piroth MD, Baumann R, Budach W et al (2019) Heart toxicity from breast cancer radiotherapy : Current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther Onkol* 195(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1378-z> (Review)
- RAPID trial investigators, Peterson D, Truong PT, Parpia S et al (2015) Predictors of adverse cosmetic outcome in the RAPID trial: an exploratory analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91(5):968–976. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.12.040>
- RAPID Trial Investigators, Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS et al (2019) External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* 394:2165–2172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32515-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32515-2)
- Coles CE, Griffin CL, Kirby AM et al (2017) Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 390(10099):1048–1060
- Vicini FA, Cecchini RS, White JR et al (2019) Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 394(10215):2155–2164. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32514-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32514-0)



# Dosimetrie für „tumor treating fields“ – applizierte Energie korreliert mit onkologischen Ergebnissen bei Glioblastompatienten in der Studie EF-14

Robert Michael Hermann<sup>1</sup> · Roland Merten<sup>2</sup>

Online publiziert: 1. April 2020  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

**Hintergrund und Fragestellung** Als neue Erweiterung der multimodalen Therapie von Glioblastompatienten hat sich die Behandlung mit elektrischen Feldern („tumor treating fields“ [TTF]) zusätzlich zur Operation, Strahlentherapie (RTX) und Chemotherapie (CTX) etabliert. TTF sind elektrische Felder, deren Polarität und Ausrichtung mit einer Frequenz von 200kHz wechseln. Dabei ist die Feldstärke mit 1–3 V/cm relativ gering. 4 Pflaster mit jeweils 9 eingearbeiteten Elektroden (sog. „transducer arrays“) werden auf dem rasierten Schädel an Positionen aufgeklebt, die durch eine Feldplanung vorgegeben wurden, und an einen Frequenzgenerator angeschlossen. Ziel ist die Anwendung über mindestens 18h pro Tag für mindestens 2 Jahre, beginnend innerhalb von 4 bis 7 Wochen nach Abschluss der postoperativen RTX. Die Therapie wird durchgeführt bis zum zweiten radiologischen Nachweis eines Progresses.

In der Studie Electric Fields-14 (EF-14) führte die zusätzliche Behandlung mit TTF im Vergleich zu einer alleinigen postoperativen Radiochemotherapie mit Temodal gefolgt von einer Temodalerhaltungstherapie zu einer signifikanten Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) von 4,0 Monaten auf 6,7 Monate und des Gesamtüberlebens (OS) von 16,0 Monaten auf 20,9 Monate bei Patienten mit supratentoriellen Glioblastomen und einem Karnofsky-Index von mindestens 70 % [1].

Interessant ist dabei, dass sämtliche Subgruppen von den TTF profitieren, unabhängig z. B. vom O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-Promotor(MGMT)-Methylierungsstatus, Alter des Patienten oder Ausmaß der Tumoresektion.

Durch die zusätzliche TTF-Therapie wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen bis auf Hautirritationen durch die langfristige Applikation der Pflaster berichtet, insbesondere keine Zunahme von Krampfanfällen (6 % in beiden Studienarmen).

In einer retrospektiven Analyse von EF-14 wurde bereits ein Einfluss der Patientencompliance im Sinne der täglichen Anwendungsdauer auf die onkologischen Ergebnisse gezeigt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde erstmalig versucht, eine „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ der TTF durch eine Berechnung der absorbierten elektrischen Felddosis im Tumorbett darzustellen.

**Studienziel und -design** Die Problematik beim Versuch einer Berechnung einer „Dosisverteilung“ für TTF besteht darin, dass in der Standardbildgebung (CT oder MRT) elektrische Eigenschaften der Gewebe nicht direkt messbar oder berechenbar sind. Deshalb mussten Patientenmodelle für jeden Patienten generiert werden, in denen standardisiert festgelegte elektrische Eigenschaften (Leitfähigkeit und Dielektrizitätszahl) unterschiedlicher Gewebe (Haut/Unterhaut, Schädelknochen, Liquor, graue Substanz, weiße Substanz, KM-aufnehmender Tumor, KM-aufnehmendes nichtmalignes Gewebe, Resektionshöhle, Tumornekrose, Hämatom, Ischämie, Atrophie, Luft) semiautomatisch 3-D rekonstruiert wurden. Zusammen mit der vorgegebenen Position der „transducer arrays“ und der durchschnittlichen monatlichen Anwendungsdauer konnte nun eine Feldintensitätsverteilung durch eine spezifische Software berechnet werden.

**Originalpublikation** Ballo MT, Urman N, Lavy-Shahaf G et al (2019) Correlation of tumor treating fields dosimetry to survival outcomes in newly diagnosed glioblastoma: a large-scale numerical simulation-based analysis of data from the phase 3 EF-14 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 104:1106–1113

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

<sup>1</sup> Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mozartstr. 30, 26655 Westerstede, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland



Um die Ergebnisse mit der ionisierenden Bestrahlungsplanung – in der die absorbierte Dosis zentrales Verordnungs- und Planungskriterium ist – vergleichbar zu machen, wurde die Feldintensität (die nur die Kräfte beschreibt, die auf einen Dipol wirken) um die „TTF fields power loss density“ (Energieverlustdichte) erweitert. Diese beschreibt die Energie, die die TTF im Körper abgeben. Um zu berücksichtigen, dass bei den TTF zwei Feldrichtungen ständig wechseln, wurde jeweils das lokale Minimum sowohl der Feldintensität („local minimum field intensity“ [LMiFI] in V/cm) als auch der Energiedichte („local minimum power density“ [LMiPD] in mW/cm<sup>3</sup>) dokumentiert. Diese Werte wurden im Tumorbereich mit zusätzlich 3 mm Saum gemittelt.

Um den Einfluss der Patientencompliance zu berücksichtigen und damit neben der geplanten auch die tatsächlich applizierte Energie näherungsweise zu erfassen, wurde die „Energiedichte“ LMiPD mit der Compliance (durchschnittliche tägliche Anwendungszeit in % von 24h) multipliziert zur „lokalen minimalen Dosisdichte“ („local minimum dose density“ [LMiDD] in mW/cm<sup>3</sup>).

Die Therapieergebnisse von 340 Patienten wurden mit den errechneten physikalischen und dokumentierten Complianceparametern korreliert. Ausgeschlossen aus dem Studienkollektiv von EF-14 wurden 87 Patienten, die weniger als 2 Monate die TTF anwenden konnten, und 39 Patienten, deren MRT qualitativ nicht ausreichten, um die o. a. Berechnungen durchzuführen. LMiFL- und LMiPD-Werte wurden ermittelt, die um 20 % um den Mittelwert streuten und die die Patientengruppe möglichst scharf hinsichtlich des OS einteilten.

**Ergebnisse** Im Bereich von Liquor- oder Reaktionshöhlen, die sich durch eine hohe Leitfähigkeit auszeichnen, war generell die lokale minimale Feldintensität LMiFI gering, während die lokale minimale Energiedichte LMiPD relativ hoch blieb, sodass auch in diesen Bereichen viel Energie deponiert werden konnte. In den Tumorbereichen variierte die LMiFI zwischen 0,52 und 1,74 V/cm (im Mittel 0,99) und die LMiPD zwischen 0,31 und 3,2 mW/cm<sup>3</sup> (im Mittel 1,06). Als Cut-off für die LMiFI wurden 1,06 V/cm gewählt. Bei Patienten mit einem geringeren mittleren Wert im Tumorbett betrug das mediane OS/PFS 21,6 m/7,6 m im Vergleich zu 24,3 m/8,1 m ( $p=0,029/0,034$ ) mit einem höheren Wert. Ähnliche Werte zeigten sich für die LMiPD bei einem Cut-off von 1,15 mW/cm<sup>3</sup>. Beide Parameter blieben prognostisch als auch bei gleichzeitiger Berücksichtigung anderer Faktoren/Patienten-, Tumor- und Therapiecharakteristika wichtig.

Die deutlichsten Unterschiede ergaben sich bei der LMiPD mit zusätzlicher Berücksichtigung der Patientencompliance, also der LMiDD, die sich der tatsächlich applizierten (und nicht nur der geplanten) Dosis annähert.

Der Cut-off für diese „lokale minimale Dosisdichte“ wurde auf 0,77 mW/cm<sup>3</sup> gesetzt. Das mediane OS/PFS betrug für die Patienten unterhalb dieses Werts 20,4 m/6,7 m vs. 25,5 m/8,5 m ( $p=0,03/0,024$ ) für die Patienten mit höheren Werten. Die Patientencharakteristika für beide Gruppen waren vergleichbar bis auf das Alter (median <0,77 mW/cm<sup>3</sup> 56,5 vs. 54), das Geschlecht (37 % vs. 26,4 % weiblich), die Tumorage (Frontallappen 34,4 % vs. 53,4 %) und den Resektionsstatus (vollständige Resektion 48,4 % vs. 63,5 %). In einer multivariablen Analyse wurde bestätigt, dass die LMiDD unabhängig von diesen Risikofaktoren signifikant mit einem verbesserten OS korrelierte. Interessanterweise war die LMiDD auch mit der Lebensqualität (LQ) assoziiert: Werte >0,77 mW/cm<sup>3</sup> korrelierten signifikant mit einer Verlängerung des Erhalts der LQ vor Verschlechterung (infolge eines Tumorprogresses) mit 18 m vs. 9,1 m ( $p=0,004$ ).

**Schlussfolgerungen der Autoren** Das vorgestellte Konzept beschreibt die „TTF-Dosis“ als Produkt von „TTF-Energieverlustdichte in der Tumorkavität“ mit „der Patientencompliance“. Über den bereits bekannten Effekt der Compliance hinaus legen die Daten eine Korrelation zwischen hoher „TTF-Dosis“ und den onkologischen Ergebnissen nahe.

## Kommentar

Die biologischen Wirkungen von elektrischen Feldern sind qualitativ abhängig von der Frequenz der Feldänderungen. *Niedrige Frequenzen* (<1 kHz) führen zu einer Depolarisation von Zellmembranen [2]. Mit ansteigenden Frequenzen (*mehrere kHz bis MHz*) finden diese Effekte nicht mehr statt, da die Reaktionszeiten der zellbiologischen Prozesse zu lang sind, um auf diese Stimulationen noch reagieren zu können. Allerdings richten sich Dipole (z. B. Wasser) parallel zur Feldrichtung des elektrischen Felds aus (sog. Orientierungspolarisation). Dieses Phänomen stört biologische Prozesse, die eine exakte zeitliche und räumliche Orientierung benötigen (wie z. B. die Mitose; [2]). Als ein wesentlicher Wirkmechanismus in der Tumorthapie wird die Interaktion der elektrischen Felder mit hoch polaren Molekülen (den Tubulinfilamenten und den Spindelapparaten) während der Zellteilung angenommen, wodurch die Mitose der Tumorzellen gestört, prolongiert und inhibiert wird [3]. Dieser Effekt erinnert biologisch deutlich an die mitotische Katastrophe, die während der Mitose bei durch ionisierende Strahlung induzierten dizentrischen Chromosomen auftreten kann. Präklinisch ist die Wirksamkeit der TTF abhängig von der Anwendungszeit, der Frequenz und der Feldintensität [3]. Bei *wesentlich höheren Frequenzen* der elektrischen Felder (>mehrere MHz) steht dann eine physikalische Wär-

meentwicklung im Vordergrund [2]. Dieser Effekt wird z. B. für die Radiofrequenzablation genutzt.

Im Kontext einer onkologischen Therapieplanung ist die vorliegende Studie höchst interessant. Hier gelingt es erstmalig, über eine MRT-geplante Simulation die Therapieergebnisse nicht nur mit der Feldintensität, sondern auch mit der „Energieverlustdichte“ (als Äquivalent für die applizierte Dosis in der ionisierenden Radiotherapie) zu korrelieren. Wird dieser Begriff um die Compliance erweitert, entspricht die so ermittelte „local minimum dose density“ (LMiDD) nicht nur der geplanten, sondern auch der tatsächlich applizierten Dosis. In dem nachträglich auf diese Werte hin analysierten Patientenkollektiv von EF-14 zeigten sich signifikante Zusammenhänge mit dem OS und PFS – auch wenn andere prognostische Faktoren zwischen den Gruppen mit einer LMiDD unter  $0,77 \text{ mW/cm}^3$  vs. über  $0,77$  ungleich verteilt waren. Besonders eindrücklich sind die Korrelationen mit dem Erhalt der LQ, bei der sich die Verzögerung eines Rezidivs bzw. einer Progression besonders deutlich auswirkt.

Wichtig ist der Hinweis, dass die vorliegenden Ergebnisse noch keinen prospektiven Beleg einer Dosis-Wirkungs-Beziehung bei TTF darstellen. Allerdings bieten sie eine gute Grundlage, um entsprechende Studien planen zu können. Hinsichtlich der biologischen Wirkung fällt die enge biologische Verwandtschaft der Effekte der Radiotherapie und der TTF in der Störung der Tumormitosen auf. Hieraus ergibt sich die klinische Fragestellung, ob die Effektivität der multimodalen Therapie nicht zusätzlich gesteigert werden könnte durch ein Vorziehen der TTF in die laufende Radiotherapie – ähnlich wie bei der Radiosensibilisierung durch eine simultane Chemotherapie. Diese hätte den zusätzlichen praktischen Vorteil, dass dann im Rahmen der Radiotherapieplanung auch eine TTF-Therapieplanung durch die mit Dosisverteilungen, Physik und technischem Vorgehen am besten vertraute Disziplin – die Radioonkologie – erfolgen könnte. Eine generelle Aufwertung der TTF als onkologische Behandlungsoption wäre dadurch wahrscheinlich.

## Fazit

- Eine individuelle Simulation einer „elektrischen Dosisverteilung“ (ähnlich der physikalischen Dosisverteilung ionisierender Strahlung) ist MRT-basiert möglich. Durch Berücksichtigung der Patientencompliance kann so auf die tatsächlich applizierte elektrische Energie geschlossen werden (genannt „local minimum dose density“ [LMiDD]).
- Die LMiDD ist in einer retrospektiven Analyse der Patienten aus der EF-14-Studie signifikant mit dem OS, dem PFS und dem Erhalt der LQ assoziiert. Damit ist eine Dosis-Wirkungs-Beziehung der TTF plausibel (aber noch nicht bewiesen).
- Diese neue vielversprechende physikalische Therapieoption könnte in idealer Weise das Rüstzeug der Radioonkologie ergänzen.

*Robert Michael Hermann, Westerstede, und  
Roland Merten, Hannover*

**Interessenkonflikt** R.M. Hermann und R. Merten geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Stupp R, Taillibert S, Kanner A et al (2017) Effect of Tumor-Treating Fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma. *JAMA* 318:2306–2316
2. Davies AM, Weinberg U, Palti Y (2013) Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy. *Ann NY Acad Sci* 1291:86–95
3. Giladi M, Schneiderman RS, Voloshin T et al (2015) Mitotic spindle disruption by alternating electric fields leads to improper chromosome segregation and mitotic catastrophe in cancer cells. *Sci Rep* 5:18046