



Spättoxizität nach adjuvanter Strahlentherapie von Zervixkarzinomen – Vergleich von konventionellen Techniken mit der „image-guided intensity-modulated radiotherapy“

G. G. Grabenbauer^{1,2} · Artem Trofymov^{1,2}

Angenommen: 18. März 2022 / Online publiziert: 25. April 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund Zielsetzung der Studie war es, zu prüfen, ob die *gastrointestinale Spätmorbidität* des Grades 2 und mehr nach der postoperativen Radiochemotherapie (RCT) bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom verringert werden kann, und zwar im randomisierten Vergleich zwischen einer intensitätsmodulierten Radiotherapie (IG-IMRT) und einer 3d-konformalen Radiotherapie (3dCRT).

Patientinnen und Methoden Von 2011 bis 2019 wurden insgesamt 300 Patientinnen randomisiert. Zwei der folgenden drei Risikofaktoren mussten für den Studieneinschluss erfüllt sein: Tumorgröße >4 cm, tiefe Stromainvasion (>50 %), Lymphangiosis carcinomatosa. Die verschriebene Dosis betrug 25×2 Gy, wobei 95 % des Planungszielvolumens (PTV) 95 % der Gesamtdosis erhalten sollten. Die 3dCRT erfolgte mit einer 4-Felder-Box-Technik und einmal wöchentlicher Kontrollaufnahme. Die IG-IMRT mit täglicher Verifikationskontrolle hatte als Randbedingungen für die Dünndarmbelastung V15 Gy <190 ml, V40 Gy <100 ml. Alle Patientinnen erhielten einen Brachytherapie-

Boost in die Scheide (2×6 Gy/5 mm Tiefe). Patientinnen, die *einen* der folgenden „High-risk“-Faktoren (Infiltration der Parametrien, pN+, R1) aufwiesen, wurden mit einer 1-mal wöchentlichen, simultanen Chemotherapie unter Verwendung von Cisplatin (40 mg/m^2) behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die kumulative Inzidenz einer gastrointestinalen Spättoxizität von Grad 2 und mehr (CTC v3.0) nach drei Jahren. Sekundäre Endpunkte waren die akute Toxizität, die Lebensqualität und die Überlebensraten sowie die Evaluation des Rezidivmusters.

Ergebnisse Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 46 Monaten (IQR: 20–72 Mon.) betrug die kumulative 3-Jahres-Inzidenz einer gastrointestinalen Nebenwirkung von Grad 2 und mehr nach IG-IMRT 21 % und nach 3dCRT 42 % (HR 0,46; 95 %-CI 0,29–0,73, $p < 0,001$). Insbesondere Symptome, wie die chronische Diarröh (p=0,04), Appetit (p=0,008) und Darmbeschwerden (p=0,002) wurden durch die IG-IMRT positiv beeinflusst. Weder die lokoregionär rezidivfreie (82 % vs. 84 %, n.s.) noch die krankheitsfreie Überlebensrate (77 % vs. 81 %, n.s.) wurde von den unterschiedlichen Bestrahlungstechniken (IG-IMRT vs. 3dCRT) beeinflusst.

Schlussfolgerung der Autoren Die IG-IMRT halbiert im Vergleich zur 3dCRT die Rate an relevanten gastrointestinalen Spättoxizitäten bei der postoperativen RCT des Zervixkarzinoms.

Originalpublikation Chopra S, Gupta S, Kannan S, Dora T, Engineer R, Mangaj A, Maheshwari A, Shylasree TS, Ghosh J, Paul SN, Phurailatpam R, Charnalia M, Alone M, Swamidas J, Mahantshetty U, Deodhar K, Kerkar R, Shrivastava SK (2021) Late Toxicity After Adjuvant Conventional Radiation Versus Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Cancer (PARCER): A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. Nov 20;39(33):3682–3692. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02530>.

✉ Prof. Dr. G. G. Grabenbauer
gg@diestrahlentherapeuten.de

✉ Dr. Artem Trofymov, Ph.D.
artem.trofymov@diestrahlentherapeuten.de

¹ Radioonkologie und Strahlentherapie, Onkologisches Zentrum Klinikum Coburg, Coburg, Deutschland

² Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Kommentar

Zunächst darf der Erstautorin und Studienleiterin Dr. Supriya Chopra vom Tata Memorial Hospital in Mumbai zu diesen exzellenten Resultaten gratuliert werden. Sie leistete damit einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse und insbesondere der doch nicht un-

erheblichen Langzeitfolgen einer kombinierten operativen und radioonkologischen Behandlung von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom. Bis dato gab es in diesem Kontext lediglich Daten zur gastrointestinalen Spättoxizität (von Grad 2–4), die nicht über einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 bis 24 Monaten hinausgingen. Nach alleiniger postoperativer RT wurden diese im Rahmen der PORTEC-3-Studie [1] mit knapp 40%, nach RCT sogar über 40% (mit einem sehr geringen Anteil an Patientinnen mit einer Grad-4-Toxizität) in einem erschreckend hohen Prozentsatz berichtet. Allerdings wurde dabei nicht genau spezifiziert, mit welcher Technik bestrahlt wurde.

Ist die Fragestellung IMRT vs. 3dCRT überhaupt noch zeitgemäß? Bestrahlen wir nicht ausnahmslos pelvine Zielvolumina mit den eleganten VMAT-Techniken, und das schon seit geraumer Zeit? So berichten Viani et al. [3] bereits 2016 mit guter Evidenz im Rahmen einer randomisierten Studie zum Prostatakarzinom, dass die maximale gastrointestinale Spättoxizität von Grad ≥ 2 lediglich 6,4% nach der IMRT im Vergleich zu 21,7% ($p < 0,001$) nach 3dCRT betrug. Aber bitte, legen wir die arrogante „westliche Brille“ zur Seite und vergegenwärtigen uns, dass – global gesehen – ca. 85% aller Zervixkarzinopatientinnen nicht hier, sondern in sich entwickelnden Ländern mit deutlich geringeren technischen Ressourcen behandelt werden müssen [4].

Interessant erscheint uns noch der Blick auf das Rezidivmuster im Rahmen der hier zu diskutierenden Studie. Erwartungsgemäß führend war die Rate an Fernmetastasen bei 45 von 300 (15%) der Patientinnen. Details zur Lokalisation der pelvinen und paraaortalen Rezidive wurden inzwischen im „*Red Journal*“ zur Publikation angenommen [2]. Die Rate an pelvinen Rezidiven war mit 24/300 (8%) niedrig, die der paraaortalen Rezidive mit 9/300 (3%) noch niedriger. Interessant in diesem Zusammenhang ist, dass die Region des Scheidenabschlusses überproportional häufig betroffen war, was Anlass zur Modifikation der Zielvolumendefinition und ggf. der operativen Therapie geben sollte.

Fazit Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass nach der Operation die IG-IMRT mit $25 \times 2\text{ Gy}$ und simultaner Cisplatinchemotherapie die Standardbehandlung von Patientinnen mit einem „High-risk“-Zervixkarzinom sein sollte.

Gerhard G. Grabenbauer und Artem Trofymov, Ph.D. (Univ. Charkiw, Ukraine)

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt G.G. Grabenbauer und A. Trofymov 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. PORTEC studygroup, De Boer SM, Powell ME, Mileshkin L et al (2016) Toxicity and qualityoflife after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapyaloneforwomenwith high-riskendometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 17(8):1114–1126
2. Mittal P, Chopra S, Charnalia M, Dora T, Engineer R, Mulani J, Scaria L, Prajapati K, Kannan S, Gurram L, Mahantshetty U, Gupta S, Shrivastava SK (2022) Patterns ofrelapse after adjuvant (chemo)radiationforcervicalcancer in a phase III clinicaltrial (PARCER): an evaluationofupdated NRG Oncology /RTOG target-delineationguidelines. Int J Radiat Oncol Biol Phys. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.02.007>
3. Viani GA, Viana BS, Martin JE, Rossi BT, Zuliani G, Stefano EJ (2016) Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: a randomized clinical trial. Cancer 122(13):2004–2011
4. Zhang X, Zeng Q, Cai W et al (2021) Trends ofcervicalcancer at global, regional, and national level: datafromthe Global Burden of Disease study 2019. BMC Public Health 21:894. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10907-5>