

NEWSLETTER



Liebe Leserinnen, liebe Leser,

ich darf Sie heute herzlich zur 24. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie in Leipzig begrüßen. Die ersten 1,5 Kongresstage liegen hinter uns, zahlreiche interessante Daten wurden präsentiert und intensiv diskutiert. In diesem ersten DEGRO-Kongressnewsletter möchten wir Ihnen einige Highlights zusammenfassen.

Die wiedergegebenen Vorträge stellen natürlich nur eine kleine Auswahl aus einem breiten Themenspektrum mit zahlreichen exzellenten Beiträgen dar.

Ich wünsche Ihnen eine interessante Lektüre und einen spannenden Kongress.

Univ.-Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs
Pressesprecherin



24. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie
21.–24. Juni 2018, Leipzig

Meningeome/Gliome



Zusammengefasst von
Dr. med. Clemens Seidel
Leipzig

Einfluss von Hirninfiltration auf die lokale Kontrolle von Meningeomen nach Strahlentherapie

Laut WHO-Klassifikation der Meningeomen von 2016 verschlechtert eine Hirninfiltration die Prognose der Patienten. Die Rückfall- und Mortalitätsraten von Grad-1-Meningeomen mit Hirninfiltration ähneln denen von Grad-2-Meningeomen. Diese Einschätzung geht im Wesentlichen auf Daten von 1997 von Perry et al. zurück. **PD Dr. Franziska Eckert, Tübingen**, stellte neue Daten vor, denen zufolge diese Daten bei strahlentherapierten Patienten nicht zutreffend sind.

124 Meningeom-Patienten wurden im Zeitraum von 2008 bis 2017 mit IMRT bestrahlt. Die Bestrahlung wurde für Grad-1-Tumoren mit 54,0 Gy geplant, für Grad-2-Tumore mit 60,0 Gy. Bei Beteiligung von Nervus opticus oder

Chiasma opticum wurde eine integrierte Dosisspreizung mit 51,0 Gy/54,0 Gy geplant. Bei 88 Patienten (71 %) wurde die Bestrahlung PET-gestützt geplant. Die lokale Kontrolle wurde mit MRT bestimmt. Im Ergebnis zeigte sich mit einem medianen Follow-Up von 2,4 Jahren eine 4-Jahres-Lokalkontrollrate von 88,6 %. Jüngeres Patientenalter bei Bestrahlung (< 56 Jahren), Bestrahlung ohne vorangehende Operation, Bestrahlung nach Primärdiagnose versus im Rezidiv, Lokalisation und Grad 1 Histologie waren Prädiktoren für bessere lokale Kontrolle. Knochen- und Hirninfiltration (für 25 % bzw. 11 % der Patienten beschrieben) hatte hingegen weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle. Wie Dr. Eckert schlussfolgerte, scheinen anders als in neurochirurgischen/neuropathologischen Datensätzen Hirninfiltration (und transossäres Wachstum) bei modernen Radiotherapietechniken (und zumeist PET-gestützter Bestrahlungsplanung) keinen Einfluss auf die lokale Kontrolle zu haben.

Glioblastom: 4-miRNA-Signatur könnte die Patientenstratifizierung verbessern

Wie **Dr. Kristian Unger, München**, ausführte, gibt es mehrere klinische prognostische Faktoren beim IDH-Wildtyp Glioblastom wie Alter, Performance-Scores oder den

Resektionsstatus, molekular etabliert ist aber allgemein bisher nur der MGMT-Promotor-Methylierungsstatus.

Der klinische Verlauf standardtherapierter Patienten ist sehr heterogen. Die verschiedenen Krankheitsverläufe unter Standardtherapie werden durch die bisher bekannten Prognosefaktoren nicht vollständig abgebildet. Es wurde untersucht, ob eine 4-miRNA-Signatur unabhängig von den bekannten Faktoren prognostisch relevant ist. Die 4-miRNA-Signatur wurde initial aus einer Frankfurter Kohorte von 36 standardtherapierten GBM-Patienten generiert, welche bezüglich der miRNA-Expression charakterisiert und nach Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppe stratifiziert wurden. Die 4-miRNA-Signatur wurde in weiteren unabhängigen Kohorten hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz validiert und in einem kombinierten Datensatz aus verschiedenen Kohorten (TCGA, LMU München, Uni Düsseldorf) mit dem MGMT-Promotorstatus kombiniert. Durch diese Kombination wurden drei verschiedene Risikogruppen mit größeren prognostischen Unterschieden als durch 4-miRNA und MGMT-Promotorstatus allein generiert. Wie Dr. Unger abschließend zusammenfasste, erlaubt die 4-miRNA-Signatur zusammen mit dem MGMT-Status potenziell eine verbesserte Patientenstratifizierung und könnte bei der personalisierten Anpassung von Therapiestrategien hilfreich sein.

Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome



Zusammengefasst von
**Univ.-Prof. Dr. med.
Hans Th. Eich**
Münster

Radiotherapie der indolenten NHL (Update GAZAI-Studie)

Frau Dr. Laila König, Heidelberg, berichtete über den aktuellen Stand in der Therapie der indolenten folliculären Lymphome (FL). Im Stadium I–II ist eine kurativ intendierte Strahlentherapie indiziert. Bezüglich der Größe des Bestrahlungsfeldes gibt es allerdings keine einheitlichen Empfehlungen. In vergangenen prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass trotz Großfeldbestrahlungen häufig „out of field“-Rezidive entstehen. Aus diesem Grund entstand die Idee, eine zusätzliche systemisch wirksame Komponente in die Behandlung zu integrieren. Da FL durch eine CD20-Positivität gekennzeichnet sind, wurde FL-Patienten im Rahmen der MIR-Studie zusätzlich zur Strahlentherapie der CD20-Antikörper Rituximab appliziert. Insgesamt wurden 85 Patienten im nodalem FL-Stadium I/II, Grad 1/2, von 2008–2013 in dieser Studie therapiert und nachbeobachtet. Alle Patienten erhielten zunächst 4 wöchentlich applizierte Gaben Rituximab, gefolgt von einem Restaging in Woche 7. In Abhängigkeit

vom Ansprechen erfolgte dann die weitere Therapie mittels kombinierter Radio-Immuntherapie (4 weitere Zyklen Rituximab und + IF-RT mit 30 bzw. 40 Gy). Eine Evaluation der Therapieresponse erfolgte in Woche 18. Wie die per-protocol-Analyse ergab, betrug das ereignisfreie Überleben nach 2 und 5 Jahren 86% und 78%. Die Effektivität ist somit vergleichbar mit historischen Ergebnissen der aggressiveren Therapiestrategien (Großfeldbestrahlungen) bei insgesamt geringer Toxizität und hoher Lebensqualität. Folglich stellte sich die Frage, ob eine weitere, response-getriggerte Dosis-Deeskalation in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper zu vergleichbaren Ergebnissen führen kann.

Dafür wurde die GAZAI-Studie, eine multizentrische Phase-II-Studie, initiiert, die bereits im April 2018 den ersten Patienten eingeschlossen hat. Die Einschlusskriterien entsprechen denen der MIR-Studie. Zum Staging wird eine FDG-PET-CT durchgeführt, welche sich durch eine erhöhte Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu konventionellen diagnostischen Maßnahmen auszeichnet. Im Anschluss daran erfolgt in Woche 1–4 die Applikation von Obinutuzumab, einem humanisierten CD20-Antikörper mit potenziell höherer Effektivität als Rituximab. In Woche 7 wird ein Re-Staging mittels CT durchgeführt. Die weitere Therapie besteht dann aus 3 zusätzlichen Gaben Obinutuzumab und eine Niedrigdosisbestrahlung (LDRT) mit 2 × 2 Gy. In Analogie zur MIR-Studie erfolgt in Woche 18 die Response-Evaluation mittels PET-CT. Patienten, die auf die o.g. Therapie ein metabolisches und morphologisches Ansprechen zeigen (PR und CR), werden weiter nachbeobachtet. Patienten, die hingegen nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen, werden mit einer Dosisaufsättigung von 18 × 2 Gy (Dosierung entsprechend der MIR-Studie) nachbehandelt und im Anschluss daran weiterbeobachtet. Primärer Studienendpunkt ist die Rate an metabolischer Komplettremission (gemäß den revidierten Cheson-Kriterien) in Woche 18 bei initial positivem FDG-PET. Sekundäre Endpunkte sind u.a. das progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren, das morphologische Ansprechen nach 6 Monaten, die Lebensqualität sowie das Gesamtüberleben.

Kopf-Hals-Tumoren



Zusammengefasst von
Prof. Dr. med. Rainer Fietkau
Erlangen

Kombinationen von Checkpoint Inhibitoren mit Strahlentherapie – erste klinische Resultate und laufende Studien

Wie **Professor Wilfried Budach, Düsseldorf**, ausführte, ist die Studienaktivität zur Strahlentherapie in Kombina-

tion zu Checkpoint-Inhibitoren bei Kopf-Hals-Tumoren hoch. Aktuell lassen sich 46 registrierte Studien finden, darunter sind aber nur 6 randomisierte Phase-3-Studien.

Welche randomisierten Daten liegen bereits vor? Teng et al. (Clin Cancer Re 2017) untersuchten Ipilimumab kombiniert mit stereotaktisch ablativer Strahlentherapie in der metastasierten Situation. Es wurden nur einzelne Läsionen bestrahlt, wobei vor allem die bestrahlten Läsionen ansprachen, insgesamt lag die Responderate bei nur etwa 11%. Die Grad-3-Toxizität lag bei 34% und war damit, wie Prof. Budach darlegte, im Prinzip nicht viel höher als unter alleiniger Ipilimumab-Therapie.

Auf dem ASCO wurde eine randomisierte Phase-1-Studie an Patienten mit nicht-operierten Kopf-Hals-Tumoren (RTOG Foundation 3504, präsentiert von Robert Ferris) vorgestellt. Randomisiert wurde in 3 Arme: Alle erhielten Nivolumab und eine Strahlentherapie (70 Gy/35 Fx/7 Wochen), Arm 1 zusätzlich Cisplatin 40 mg/m²/wk × 7, Arm 2 Cisplatin 100 mg/m²/wk × 7 und Arm 3 Cetuximab 250/400 mg/m²/wk × 7. Wie sich im Ergebnis zeigte, sind alle Schemata ohne gravierende immunologische Probleme oder Verstärkung von Strahleneffekten durchführbar.

Ähnliches ergab eine randomisierte Phase-2-Studie (McBride et al. – ebenfalls auf dem ASCO 2018 präsentiert), die 2 × 28 Patienten mit Plattenepithelkarzinom einschloss, die entweder mit Nivolumab oder mit Nivolumab und einer zusätzlichen Strahlentherapie behandelt wurden. Auch hier kein Hinweis darauf, dass die Kombination mit einer höheren Toxizität einhergeht. Hinsichtlich der Effektivität (Responderaten, OS oder PFS) gab es ebenfalls keine Unterschiede, lediglich bei den HPV-positiven Tumoren zeigte sich ein Trend für ein besseres Ansprechen auf die Strahlentherapie. Hinsichtlich der Sicherheit zeigte auch eine Phase-2-Studie (Theelen et al. – Poster auf dem ASCO 2018) mit Pembrolizumab und Strahlentherapie: Weder Strahlentherapieeffekte noch Immuntoxizität wurden durch die Kombinationstherapie verstärkt. Interessantes Ergebnis hier: Die Responderate von Tumoren mit PD-L-Expression war deutlich höher. Professor Budach verwies aber auf die relativ geringe Patientenzahl und die daher eingeschränkte Aussagekraft dieser Studie. Dass in der Kombination Pembrolizumab-Strahlentherapie keine erhöhte Toxizität auftritt, bestätigte auch eine weitere, auf dem ASCO vorgestellte Arbeit (Weiss et al.)

Die GORTEC-Studie (Sun et al. – ASCO 2018) verglich die Toxizitätsprofile von Pembrolizumab + RT mit Cetuximab + RT. Im Ergebnis schnitt der Cetuximab-Arm schlechter ab, vor allem im Hinblick auf Grad 3 und 4 Nebenwirkungen (v.a. Mukositis und Dermatitis). Die Kombination Pembrolizumab + RT erwies sich als relativ sicher. Allerdings muss bemerkt werden, dass im Pembrolizumab-Arm zwei Patienten thromboembolische Komplikationen erlitten, bei einem betraf das die Zentralvene der Retina, was zur Erblindung führte.

Wie Prof. Budach zusammenfasste, scheint die Kombination von Strahlentherapie und Checkpoint-Inhibitoren generell aber durchaus sicher zu sein. „Um im Hinblick auf den Effekt, also Überleben oder progressionsfreies Überleben, ein Statement zu machen, ist es aber noch zu früh“.

Brachytherapie



Zusammengefasst von
Prof. Dr. med. Peter Niehoff
Offenbach am Main

Fokale interstitielle HDR-BT von Nierenzell-Karzinomen oder nierennahen Malignomen: Erste Ergebnisse zweier prospektiver Studien

Dr. Peter Hass, Magdeburg, stellte neue Daten zur fokalen interstitiellen HDR-Brachytherapie bei Patienten mit Nierenzellkarzinom vor. Wie er ausführte, gab es bislang wenig prospektive Daten, weshalb bis dato auch nicht bekannt ist, welche Dosis appliziert werden muss, um eine gute Tumorkontrolle zu erreichen. Die Dosen in bisherigen Studien variierten zwischen 1 × 25 Gy, 4 × 6–12 Gy bis 5 × 5–15 Gy. In allen Studien konnte eine hohe lokale Tumorkontrolle erreicht werden (98%–100%) – bei akzeptabler Toxizität. In der S3-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom findet die Brachytherapie keine Erwähnung: Die lokale ablative Stereotaxie wird zwar erwähnt, aber aufgrund fehlender prospektiver Daten noch als experimentell eingestuft.

Die EMMA-1-Studie wurde initiiert, um die Sicherheit und Effektivität hinsichtlich der lokalen Kontrollrate der HDR-BT zu untersuchen. Insgesamt wurden 22 Patienten rekrutiert. Die Läsionen wurden mit CT- bzw. MRT-gesteuerter interstitieller HDR-BT mit einer ¹⁹²Iridium-Quelle mit einer singulären Fraktion bei einer Verschreibungsdosis von 15 Gy behandelt. Zur Evaluation der Teilvolumen-Toleranzdosis wurden, auf das gesunde Nierenvolumen bezogene Dosisparameter in 5 Gy-Schritten protokolliert. Zur Ermittlung der periinterventionellen Nierenfunktion erfolgten eine MAG-3 Nierensequenzszintigraphie sowie laborchemische Verlaufskontrollen (u.a. Kreatinin). Im Ergebnis erwies sich die HDR-BT als eine sichere und bis zu einer max. V20 von 19,1% funktionserhaltende lokal ablative Behandlungsoption.

2015 wurde die EMMA-2-Studie initiiert, in die bereits 30/50 Patienten eingeschlossen werden konnten. Primärer Endpunkt ist die lokale Tumorkontrolle, sekundär werden Sicherheit, Dialysepflichtigkeit und Lebensqualität untersucht. Wie Dr. Hass ausführte, deuten die Zwischenergebnisse darauf hin, dass EMMA-2 die Ergebnisse von EMMA-1 bestätigen wird. Die Brachytherapie stellt somit

nach heutiger Kenntnis ein alternatives radioablatives Verfahren dar, das mit einer hohen Tumorkontrollrate (> 90 % nach 12 Monaten) und Sicherheit einhergeht.

Der Referent führte aus, dass das Blutungsrisiko, das gerade beim gut durchbluteten Nierenzellkarzinom besteht, dadurch gesenkt werden kann, dass eine Schleuse im Tumor appliziert wird, über die der Brachytherapiekatheter eingeführt wird. Nach der Behandlung kann darüber dann der Stichkanal gestopft werden.

Aktuelle Forschungsergebnisse: Die STRIPE-Studie



Zusammengefasst von
Univ. Prof. Dr. med. Anca-L. Grosu
Freiburg

Auf dem DEGRO-Kongress wird am Samstag die von der Deutschen Krebshilfe unterstützte prospektive Freiburger Studie (STRIPE) vorgestellt. In der Klinik für Strahlenheilkunde des Universitätsklinikums Freiburg wurden von 2011 bis 2014 100 Patienten mit kleinen Lungentumoren mit Hochpräzisionsbestrahlung behandelt, für die auf Grund hohen Alters oder massiver Begleiterkrankungen die Operation in interdisziplinären Tumorkonferenzen nicht als onkologisch sinnvollste Therapie erachtet wurde

oder die die Operation ablehnten. Die Therapieergebnisse und Nebenwirkungen wurden systematisch über 2 Jahre erfasst. Es wurde eine Heilungsrate von 91.8% erreicht, was mit denen nach operativen Eingriffen beschriebenen Raten vergleichbar ist. Im Rahmen der STRIPE-Studie wurden zudem alle Patienten vor der Behandlung sowie 2 und 7 Wochen nach der Bestrahlung, dann 3-monatlich bis etwa 2 Jahre nach Behandlungsabschluss mittels standardisierter Fragebögen zu ihrer Lebensqualität befragt. Dabei zeigte sich, dass die Lebensqualität nach der Behandlung insgesamt stabil bleibt, auch abgefragte Symptome nehmen aus Sicht der Patienten über 2 Jahre kaum relevant zu.

Beleuchtet man allerdings nur die Patienten, die ihre Lebensqualität vor der Behandlung als sehr schlecht einstufen, so zeigte sich interessanterweise, dass gerade diese Patienten hinsichtlich ihrer Lebensqualität relevant profitierten. Im Gegensatz dazu gibt es Daten zur Lebensqualität nach Operation kleiner Lungentumore, die eine starke und zum Teil lang anhaltende Verschlechterung der physischen Funktionen aufzeigen, vor allem Patienten mit Begleiterkrankungen und schlechtem Allgemeinzustand waren hiervon betroffen. Insgesamt bestätigt die STRIPE-Studie die gute Effizienz und Verträglichkeit der SBRT auch für alte und sehr kranke Patienten und trägt damit zu einer breit fundierten Datenbasis für diese Therapieoption bei. Die STRIPE-Studie ist die erste prospektive Studie, die zeigt, dass Patienten mit initial schlechter Lebensqualität durch die SBRT kleiner Lungentumore bezüglich ihrer Lebensqualität profitieren.

