

Einfluss der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung auf das Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinom

Ergebnisse einer japanischen multizentrischen, randomisierten Open-Label-Phase-III-Studie

Irenäus A. Adamietz¹

Online publiziert: 25. Januar 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Hintergrund Die Ergebnisse einer zuletzt veröffentlichten Phase-III-Studie legten die Vermutung nahe, dass eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels bei Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Bronchialkarzinom („small cell lung carcinoma“, SCLC) die Inzidenz symptomatischer Hirnmetastasen reduziert und im Vergleich mit Beobachtungen die Überlebensraten verlängert. Zur Relevanz der Daten wurden erhebliche Bedenken geäußert. Die Gründe dafür waren: unvollständige zerebrale Bilddiagnostik vor der Rekrutierung in die Studie und erhebliche Variabilität der verwendeten Chemotherapieschemata sowie der eingesetzten Strahlendosen. Die vorliegende Arbeit [4] hatte deshalb die Reevaluierung der Effizienz einer prophylaktischen Bestrahlung des Neurokraniums bei der Behandlung des fortgeschrittenen SCLC zum Ziel.

Patienten und Methoden Die randomisierte Open-Label-Phase-III-Studie wurde an 47 Institutionen in Japan durchgeführt. Randomisiert wurden Patienten mit fortgeschrittenem SCLC, die auf eine platinbasierte Zweifach-Chemotherapie angesprochen und einen negativen Befund in der Magnetresonanztomographie (MRT) in Bezug auf Hirnmetastasen aufwiesen. Die Patienten wurden dem Bestrahlungsarm (25 Gy in 10 täglichen Fraktionen von 2,5 Gy)

oder dem Beobachtungsarm im Verhältnis 1:1 zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte nach einer im PC generierten Zuordnungssequenz unter Berücksichtigung des Alters, des ECOG-Leistungsindex (Eastern Co-operative of Oncology Group) sowie der Response auf die initiale Chemotherapie. Bei allen Patienten wurde das Gehirn magnetresonanztomographisch alle 3 Monate innerhalb des 1. Jahres sowie 18 und 24 Monate nach Rekrutierung in die Studie untersucht. Der Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben („overall survival“, OS); analysiert wurde nach dem „Intention-to-treat“-Prinzip.

Ergebnisse Zwischen April 2009 und Juli 2013 wurden 224 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert: 113 erhielten eine prophylaktische Hirnbestrahlung, 111 wurden nur nachbeobachtet. In der vorgesehenen Interimsanalyse im Juni 2013, d. h. nach Rekrutierung von 163 Patienten, zeigte der Prädiktionstest die Überlegenheit des Regimes mit kranialer Bestrahlung ($p = 0,011$). Daraufhin wurde die Studie vorzeitig beendet. In der endgültigen Analyse betrug das OS in der bestrahlten Gruppe 11,6 Monate (95 %-Konfidenzintervall [KI] 9,5–13,3) sowie 13,7 Monate (95 %-KI 10,2–16,4) in der Beobachtungsgruppe (Hazard Ratio [HR] 1,27; 95 %-KI 0,96–1,68; $p = 0,094$). Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen vom Grad 3–4 nach 3 Monaten in der Bestrahlungs- bzw. der Beobachtungsgruppe waren Aloperie (6 % vs. 2 %), Unwohlsein (3 % vs. <1 %) und Muskelschwäche der unteren Extremitäten (<1 % vs. 5 %). Therapiebedingte Todesfälle waren in keiner der beiden Gruppen zu beobachten.

Originalpublikation Takahashi T, Yamanaka T, Seto T et al (2017) Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 18:663–671, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30230-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30230-9)

✉ Prof. Dr. med. Irenäus A. Adamietz
irenaeus.adamietz@rub.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie, Ruhr-Universität Bochum, Hölkeskampring 40, 44625 Herne, Deutschland

Schlussfolgerung der Autoren In dieser japanischen Studie konnte die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung im Vergleich mit der Beobachtungsgruppe keine messbare Verlängerung des OS bewirken. Bei Patienten mit fortgeschritte-

nem SCLC, die auf die mediastinale Bestrahlung angesprochen hatten und am Ende der Chemotherapie im MRT keine Hirnmetastasen aufwiesen, spielte die prophylaktische Hirnbestrahlung keine entscheidende Rolle für das Überleben.

Kommentar

Allgemein gültige Ansicht der Radioonkologen ist, dass die prophylaktische Hirnbestrahlung beim fortgeschrittenen SCLC zum Therapieerfolg beitragen kann.

Die Daten der hier kommentierten, sorgfältig durchgeführten Studie sagen aber etwas anderes und sind zumindest auf den ersten Blick überzeugend. Dennoch mahnen die statistisch grenzwertigen Unterschiede zur Vorsicht [4], insbesondere in Anbetracht einer Reihe von Studien und Metaanalysen, die den Vorteil einer prophylaktischen Hirnbestrahlung bei fortgeschrittenem SCLC zeigen [1–3]. Obwohl die Autoren die Schlussfolgerung sehr vorsichtig formulierten, bedarf die Feststellung, dass eine prophylaktische Bestrahlung des Neurokraniums keine entscheidende Rolle für das Überleben spielt, eines kritischen Kommentars.

Beim Aufbau der japanischen Studie wurden insbesondere die Kritikpunkte der europäischen Studie berücksichtigt. Die intrakranielle Diagnostik wurde standardisiert, die verwendeten Chemotherapieschemata sowie die eingesetzten Strahlendosen vereinheitlicht [4]. Die entscheidende Schwäche liegt jedoch in der Bewertung des Ansprechens auf die Therapie. Dadurch wird die Aussagekraft der Studie angreifbar.

Die Krankheitsverläufe des fortgeschrittenen SCLC lassen sich kaum vereinheitlichen, also auch nur bedingt standardisieren. Die betrachteten Kollektive bestanden aus Patienten mit ganz unterschiedlicher Tumormasse und verschiedenen Progressionswegen. Über den letalen Ausgang eines Patienten mit SCLC entscheidet entweder die extrakranielle oder die intrakranielle Tumorprogression. Dominiert einer der Bereiche, werden sich die therapeutischen Maßnahmen im jeweils anderen Bereich auf das Überleben nicht auswirken.

Eine klare Definition des Ansprechens beim SCLC gelingt nur bei einem kompletten Ansprechen auf die Therapie („complete remission“). Bei fortgeschrittener Erkrankung ist das aber kaum möglich. Und in der japanischen

Studie war die Response sogar überhaupt nicht qualifiziert, geschweige denn quantifiziert [4]. Aus diesem Grunde war das untersuchte Kollektiv in Bezug auf das Therapieansprechen sehr inhomogen.

Fazit

Alle bisher publizierten Daten zeigen, dass die Bestrahlung des Neurokraniums bei Vorliegen eines SCLC den intrakraniellen Progress verzögert [1–4]. Auch in der hier kommentierten japanischen Studie war dieser Effekt bildgebend sowie an der verbesserten neurologischen Symptomatik erkennbar. Das sagt aber zunächst noch nichts über den Einfluss auf das OS aus, wie die Studie eindrücklich zeigt. Die Therapiestrategie des fortgeschrittenen SCLC sollte deshalb außerhalb von Studien weitestgehend personalisiert werden. Und je nachdem, wie die extrakranielle Tumormasse auf die systemische Therapie anspricht und welches Therapieziel verfolgt wird, sollte die Indikation zur prophylaktischen Hirnbestrahlung diskutiert werden.

Irenäus A. Adamietz, Ruhr-Universität Bochum

Interessenkonflikt I.A. Adamietz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J (1999) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 341:476–484
2. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, Martin B, Mascaux C, Vallot F, Verdebout JM, Lafitte JJ, Sculier JP (2001) Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 1:5–13
3. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S (2007) EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 357:664–672
4. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, Nishio M, Kaneda H, Takayama K, Ishimoto O, Takeda K, Yoshioka H, Tachihara M, Sakai H, Goto K, Yamamoto N (2017) Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:663–671. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30230-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30230-9)

Verbessertes Überleben beim fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom durch zusätzliches Abirateron zur initialen Androgendeprivation

Cedric Oliver Carl¹ · Rudolf Schwarz¹ · Cordula Petersen¹

Online publiziert: 4. Januar 2018

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Hintergrund Historisch war die alleinige androgen-ablative Therapie (Androgendeprivationstherapie; ADT) lange Zeit Behandlungsstandard beim fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom: Durch eine Depotinjektion eines Medikaments (LH-RH-Analogon) wurde über die Hypophysenachse dafür gesorgt, dass im Hoden kein Testosteron mehr gebildet wird. Die Möglichkeit der kombinierten Hormon-/Chemotherapie hatte dann die Erstlinienbehandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose grundlegend verändert: Patienten in gutem Allgemeinzustand sollten zusätzlich zur ADT eine Chemotherapie mit Docetaxel erhalten [1].

Methoden Die aktuelle Publikation der sog. STAMPEDE-Investigator-Gruppe (The Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy) untersucht nun bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom, ob die unmittelbare Hinzunahme von zusätzlichen Therapiemaßnahmen (in dieser Studie Abirateron) zur Langzeit-ADT das klinische Ergebnis, insbesondere das Gesamtüberleben, verbessert. STAMPEDE verwendet dafür seit Jahren ein mehrarmiges, mehrstufiges Studiendesign. Es wurden Patienten mit einem neu diagnostizierten, lokal fortgeschrittenen, nodal-positiven oder metastasierten Prostatakarzinom oder einer neu rezidivierten Erkrankung mit hohem Risikoprofil nach erfolgter radikaler Operation oder Strahlentherapie im Verhältnis 1:1 in die beiden Therapiearme al-

leinige ADT bzw. Kombinationstherapie ADT plus Abirateron (1000 mg, 1 × täglich) plus Prednisolon (5 mg, 1 × täglich) randomisiert. Stratifiziert wurde nach dem randomisierenden Zentrum, dem Alter (<70 vs. ≥70 Jahre), dem Metastasierungsstatus, einer geplanten Strahlentherapie (ja vs. nein), Lymphknotenstatus, WHO-Performance-Status, Art der ADT und der Einnahme von NSARs (nichtsteroidale Antirheumatika) bzw. ASS (Acetylsalicylsäure). Die Behandlung wurde für 2 Jahre oder bis zur radiologischen, klinischen oder biochemischen Progression (prostataspezifisches Antigen, PSA) durchgeführt. Eine lokale Strahlentherapie wurde bei Patienten mit nodal-negativem, nichtmetastasiertem Prostatakarzinom entweder fest angeordnet oder bei nodal-positiven Karzinomen empfohlen. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das Überleben ohne Therapieversagen, wobei Therapieversagen als radiologische, klinische oder biochemische Progression sowie Tod durch Prostatakarzinom definiert war. Sekundäre Endpunkte waren unerwünschte Ereignisse (nach den Common Terminology Criteria of Adverse Events, CTCAE), Skelettmetasen sowie das progressionsfreie Überleben (PFS).

Ergebnisse Insgesamt wurden 1917 Patienten von November 2011 bis Januar 2014 in 111 britischen und 5 Schweizer Zentren randomisiert (957-mal alleinige ADT vs. 960-mal Kombinationstherapie). Das mittlere Alter betrug 67 Jahre und der mittlere PSA-Wert 53 ng/ml. Eine metastasierte Erkrankung hatten 52 % der Patienten; 20 % waren nichtmetastasiert und nodal-positiv und 28 % waren nichtmetastasiert und nodal-negativ. Bei 95 % der Patienten war die Erkrankung neu diagnostiziert. Das mediane Follow-up betrug 40 Monate. In der Gruppe mit Kombinationstherapie wurden 184 Todesfälle gegenüber 262 in der alleinigen ADT-Gruppe beobachtet. Das 3-Jahres-Überleben betrug 83 % gegenüber 76 % mit alleiniger ADT (Hazard Ratio [HR] 0,63; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,52–0,76; $p < 0,001$). Die HR in der M0-Situation war 0,75 und in der

Originalpublikation James ND, de Bono JS, Spears MR et al (2017) Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 377:338–351, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702900>

✉ Dr. med. Cedric Oliver Carl
ce.carl@uke.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinstr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland

M1-Situation 0,61. Therapieversagen trat unter der Kombinationstherapie bei 248 Patienten gegenüber 535 Patienten mit alleiniger ADT auf. Die 3-Jahres-Rate für das Überleben ohne Therapieversagen betrug 75 % bei der Kombinationstherapie gegenüber 45 % bei alleiniger ADT (HR 0,29; 95 %-KI 0,25–0,34; $p < 0,001$). Die HR in der M0-Situation war 0,21 und in der M1-Situation 0,31. Weitere Ergebnisse waren das 3-jährige PFS (80 % vs. 62 %; HR 0,40; 95 %-KI 0,34–0,47; $p < 0,001$) und das 3-jährige Überleben ohne symptomatische Skelettmetasen (88 % vs. 78 %; HR 0,46; 95 %-KI 0,37–0,58; $p < 0,001$). Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3–5 traten bei 47 % der Patienten mit Kombinationstherapie gegenüber 33 % der Patienten mit alleiniger ADT auf. Die wesentlichen unerwünschten Ereignisse, die anders als bei alleiniger ADT auftraten, waren Hypertension, Anstieg der Aminotransferasen und respiratorische Erkrankungen.

Schlussfolgerung der Autoren Männer mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom haben bei einer Kombinationstherapie mit ADT plus Abirateron plus Prednisolon gegenüber einer alleinigen ADT sowohl ein signifikant höheres OS als auch ein besseres Überleben ohne Therapieversagen.

Kommentar

Als ein wichtiger Mechanismus zur Resistenz gegenüber ADT wird die intrazelluläre Androgensynthese von Prostatakrebszellen beschrieben. Abirateron hemmt selektiv und irreversibel die Steroid-17 α -Hydroxylase (Cytochrom P450 17), ein wichtiges Enzym auch bei der extratestikulären Androgensynthese, und führt so zu einer noch effektiveren Androgenblockade. Im Rahmen der STAMPEDE-Studien wurde bereits prinzipiell die Hinzunahme von Abirateron und Prednisolon zur ADT bei der Behandlung von kastrationsresistentem Prostatakarzinom untersucht [2, 3]. Aufgrund der positiven Ergebnisse fand diese Therapieoption auch Einzug in die deutsche S3-Leitlinie. Aus biologischer Sicht könnte nämlich eine frühzeitige Kombination beider Behandlungen im Sinne einer „Doppelblockade“ sinnvoll sein.

Die Publikation betrifft überwiegend die Subgruppe metastasierter Prostatakarzinompatienten und ist eine Frage der Systemtherapie. Insofern mag sich nicht jeder „lokal denkende“ Strahlentherapeut angesprochen fühlen. Die Arbeit stellt aber einen weiteren wichtigen Erkenntnisbaustein in der Systemtherapie dar. Darüber hinaus beinhaltete das Patientenkollektiv auch einen Anteil nichtmetastasierter nodal-negativer Patienten, die lokal bestrahlt wurden. Insofern ist die Studie prinzipiell auch für unser Fachgebiet wichtig.

Die sog. STAMPEDE-Studiengruppe hat bereits wichtige Studienergebnisse veröffentlicht, die in der Vergangenheit eine Änderung der deutschen S3-Leitlinie zur Folge hatten. Aufgrund der positiven Studienergebnisse zu Docetaxel in Kombination mit ADT wird empfohlen, dass Patienten mit einem „High-volume“- und primär metastasiertem Prostatakarzinom mit einer kombinierten Hormon-/Chemotherapie unter Abwägung von Nutzen und Risiken behandelt werden sollten. Die vorliegende Studie befasst sich nun mit einem neueren Medikament (Abirateron) in Kombination mit der Hormontherapie. Sie ist die bisher größte Studie zu Abirateron als First-Line-Therapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom. Die Ergebnisse geben vielversprechende Hinweise darauf, dass in dieser Patientengruppe Abirateron zur First-Line-Therapie in Kombination mit einer ADT werden sollte, und könnten eine Änderung der heute noch gültigen S3-Leitlinie bewirken.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind folgende Punkte hervorzuheben:

- Aus radioonkologischer Sicht erscheint das Patientenkollektiv zunächst bunt gemischt mit nichtmetastasierten und metastasierten Patienten mit sowohl neu diagnostizierter als auch mit rezidivierter Erkrankung. Die Autoren betrachten hier Patienten, denen prinzipiell eine ADT zukommen soll und differenzieren in einer Subgruppenanalyse auch zwischen verschiedenen Krankheitsstadien. Leider gibt es keine Subgruppenanalyse zur Bedeutung der Bestrahlung. Bestrahlt wurden nämlich nahezu gleich viele Patienten mit Kombinationstherapie (39 %) wie mit ADT alleine (40 %).
- Die Daten werden stark von einer weiteren aktuellen Studie, der sog. LATITUDE-Studie, gestützt [4]. Diese randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte Phase-III-Studie untersuchte ebenfalls die Hinzunahme von Abirateron und Prednisolon zur ADT bei Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem Prostatakarzinom. Das OS sowie das PFS waren auch in dieser Studie signifikant gegenüber der alleinigen ADT verbessert (OS: HR 0,62; 95 %-KI 0,51–0,76; $p < 0,001$; Progression und Tod durch Prostatakarzinom: HR 0,47; 95 %-KI 0,39–0,55; $p < 0,001$). Im Vergleich sinkt das Risiko zu sterben bei STAMPEDE um 37 %, bei LATITUDE um 38 %. Die LATITUDE-Studie untersuchte jedoch ausschließlich Patienten mit Metastasierung. Unerwünschte Ereignisse wie Hypertension oder Anstieg der Aminotransferasen sowie Hypokaliämie traten in der Gruppe mit Abirateron ebenfalls häufiger auf.
- Aufgrund des Nebenwirkungsprofils bei Einnahme von Abirateron empfehlen die Autoren der LATITUDE-Studie, bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären

- Risikoprofil (z. B. Diabetes mellitus Typ II) Vorsicht beim Einsatz von Abirateron walten zu lassen.
- Die Nebenwirkungen bei einer Kombinationstherapie von ADT mit Abirateron sind bedeutend geringer als diejenigen bei der Kombination von ADT mit Docetaxel. Allerdings kann eine Langzeithandlung mit Prednisolon auch zu unerwünschten Effekten führen. Eine Hemmung der Androgensynthese führt nämlich reaktiv zu einer Überproduktion von Mineralokortikoiden. Um dann einer toxischen Überproduktion entgegenzuwirken, muss die Therapie mit Prednisolon kombiniert werden. Daher sind die unerwünschten Effekte einer Langzeithandlung mit Prednisolon nicht zu vermeiden.
 - Abzuwarten gelten die Ergebnisse der PEACE1-Studie, die ebenfalls die Hinzunahme von Abirateron und Prednisolon zur ADT bei Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem Prostatakarzinom untersucht [5]. Interessanterweise wird hier zusätzlich der Einsatz der Radiotherapie untersucht.
 - Die Autoren werfen die Frage auf, ob die positiven Effekte von Abirateron und Docetaxel in einer Kombinationstherapie noch verstärkt werden könnten. Obwohl synergistische Effekte denkbar wären, ist eine Interpretation dieser Aussage schwierig, da vermutete Synergien bei anderen Therapien sich nicht immer bewahrheiteten. Es bleibt daher abzuwarten, welche Effekte eine Kombinationstherapie mit ADT und Docetaxel plus Abirateron zeigt. Ergebnisse wird die nächste Studie von STAMPEDE, bei der der Einsatz von Abirateron bei Patienten unter Docetaxel-Therapie untersucht wird, liefern.
 - Abschließend gibt es sicherlich noch den Kostenaspekt zu bedenken. Bei einer Therapie mit Abirateron und Prednisolon sind derzeit mit jährlichen Kosten von fast € 45.000 zu rechnen. Dem stehen jährliche Kosten zwischen € 3400 und € 6800 bei einer Therapie mit Docetaxel gegenüber (6 Zyklen alle 3 Wochen in einer Dosierung von 75 mg/m²). Darüber muss unser Gesundheitssystem kritisch nachdenken.

Fazit

Eine frühzeitige Kombination des Androgenentzugs mit dem Syntheseblocker Abirateron hat in zwei randomisierten Studien (STAMPEDE und LATITUDE) die Überlebenszeiten von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom deutlich verlängert. Dies könnte die Therapieempfehlungen beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom zukünftig verän-

dern. Bisher fehlt eine Untersuchung zur Kombination von Androgenentzug und Chemotherapie mit Docetaxel. Letztere hat in mehreren Studien ebenfalls das OS gegenüber einer alleinigen ADT verlängert und wird deshalb vielerorts derzeit als Therapiestandard betrachtet.

Ob Abirateron die effektivere Alternative ist – die die beträchtlichen Mehrkosten der Therapie rechtfertigt – bleibt deshalb offen. Abirateron könnte jedoch die besser verträglichere Alternative sein. Ob Abirateron und Docetaxel bei einer Subgruppe von Patienten gemeinsam mit dem Androgenentzug kombiniert werden könnte, wird aktuell in der sog. PEACE1-Studie der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) untersucht. Die Ergebnisse werden allerdings erst in einigen Jahren vorliegen.

Cedric Oliver Carl, Rudolf Schwarz und Cordula Petersen, Hamburg

Interessenkonflikt C.O. Carl, R. Schwarz und C. Petersen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- James ND, Sydes MR, Clarke NW et al (2016) Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 387:1163–1177
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de SP, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van PH, Mukherjee SD, Suttmann H, Gerritsen WR, Flraig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE (2013) Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 368:138–148
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr., Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flraig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Flechon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI (2011) Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 364:1995–2005
- Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN, Investigators LATITUDE (2017) Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174>
- A Phase III of ADT + Docetaxel +/- Local RT +/- Abiraterone Acetate in Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer. (PEACE1). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01957436>. Zugegriffen: 23.12.2017

Durvalumab verbessert die Prognose beim lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzeligen Bronchialkarzinom nach definitiver Radiochemotherapie

Markus Hecht¹ · Udo S Gaapl¹ · Rainer Fietkau¹

Online publiziert: 26. Januar 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Hintergrund und Ziel Bei 60–80 % der Patienten kommt es nach definitiver Radiochemotherapie (RCT) von lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzeligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) im weiteren Verlauf zum Progress. Eine Immuntherapie durch Inhibitoren des PD-1/PD-L1-Signalwegs ist in der Behandlung des metastasierten Bronchialkarzinoms bereits etabliert. In der hier kommentierten Studie wird die Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit dem PD-L1-Antagonisten Durvalumab nach definitiver RCT beim lokal fortgeschrittenen NSCLC im Stadium III untersucht.

Patienten und Methoden Einschlusskriterien für diese im *New England Journal of Medicine* veröffentlichte randomisierte Phase-III-Studie waren Patienten mit NSCLC im Stadium III nach definitiver RCT. Es musste nach einer definitiven RCT mit mindestens 2 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie und einer Bestrahlungsdosis von 54–66 Gy mindestens eine „Stable-disease“-Situation nach RECIST 1.1 vorliegen. Patienten wurden unabhängig von der PD-L1-Expression der Tumorzellen in die Studie eingeschlossen. Nach Studieneinschluss erfolgte eine Randomisierung (2:1) auf Durvalumab (10mg/m² **Körperoberfläche** alle 2 Wochen) versus Plazebo. Die erste Immuntherapie mit Durvalumab sollte innerhalb von 14 Tagen nach erfolgter RCT durchgeführt werden. Nach einem Amendment konnte die Immuntherapie auch verzögert bis 42 Tage nach der letzten Bestrahlung beginnen. Die beiden primären Endpunkte der Studie waren das progressions-

freies Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). In der aktuell publizierten Zwischenanalyse wurde gemäß Studienprotokoll nur das PFS ausgewertet.

Ergebnisse Zwischen Mai 2014 und April 2016 wurden 713 Patienten in der Studie randomisiert, von denen 709 mindestens eine Erhaltungstherapie durchliefen. Mit Durvalumab wurden 476 Patienten behandelt, 237 Patienten erhielten ein Plazebo. Die Patientencharakteristika waren in beiden Therapiegruppen ausgeglichen. Die mediane Beobachtungszeit lag zum Zeitpunkt der Auswertung bei 14,5 Monaten. Das mediane PFS im Durvalumab-Arm betrug 16,8 Monate und im Plazeboarm 5,6 Monate (Hazard Ratio [HR] 0,52; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,42–0,65; $p < 0,001$). Das absolute PFS betrug nach 18 Monaten 44,2 % im Durvalumab-Arm und 27,0 % im Plazeboarm. Die Ansprechraten auf die Erhaltungstherapie nach RECIST war im Durvalumab-Arm signifikant höher (28,4 % vs. 16,0 %; $p < 0,001$). Eine Toxizität vom Grad 3–4 trat bei 29,9 % der Patienten im Durvalumab-Arm und bei 26,1 % im Plazeboarm auf. Pneumonitiden aller Grade wurden bei 33,9 % im Durvalumab-Arm und bei 24,8 % im Plazeboarm beobachtet. Schwere Pneumonitiden (Grad 3–4) waren selten (im Durvalumab-Arm 3,4 % vs. 2,6 % im Kontrollarm). Die Therapie wurde toxisitätsbedingt bei 15,4 % der Patienten im Durvalumab-Arm und bei 9,8 % der Patienten im Kontrollarm abgebrochen.

Schlussfolgerung der Autoren Das PFS war nach Durvalumab signifikant länger als nach Plazebo. Durvalumab könnte beim NSCLC eine effektive adjuvante Therapie nach definitiver RCT sein, unabhängig vom PD-L1-Status. Die Toxizität liegt im erwarteten Bereich.

Originalpublikation Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al (2017) Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377(20):1919–1929, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>

✉ Dr. med. Markus Hecht
markus.hecht@uk-erlangen.de

¹ Strahlenklinik am Universitätsklinikum Erlangen,
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg,
Universitätsstraße 27, 91054 Erlangen, Deutschland

Kommentar

Nach definitiver RCT beim lokal fortgeschrittenen NSCLC kommt es nach etwa 6 Monaten häufig zum Progress der Erkrankung [1]. Ursächlich hierfür sind nicht nur Lokalrezidive, die durch Verbesserungen der Strahlentherapie in Zukunft reduziert werden könnten, sondern die Entwicklung von Fernmetastasen – wie bei einem Drittel der Patienten im Plazeboarm dieser Studie. Daher ist die Strategie, die Systemtherapie zu intensivieren, seit Langem präsent und in vielen Studien untersucht worden. Allerdings waren bisher die Ergebnisse in allen durchgeführten Studien mit einer klassischen Chemotherapie, einschließlich der zuletzt in Deutschland durchgeführten GILT-Studie, negativ [1]. Die Blockade des PD-1/PD-L1-Signalwegs hat sich bei der Therapie des metastasierten NSCLC als hoch effektiv erwiesen. So ist der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab bereits als Erstlinientherapie bei solchen Patienten zugelassen, deren Tumor den prädiktiven Marker PD-L1 auf mehr als 50 % der untersuchten Zellen exprimiert [2]. In der Zweitlinientherapie ist der PD-1-Inhibitor Nivolumab unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen [3]. Der PD-L1-Inhibitor Durvalumab ist aber bisher nur in USA in der Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms zugelassen [4].

In der aktuellen Studie erhielten Patienten, die nach definitiver RCT keinen Krankheitsprogress zeigten, eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab oder Plazebo. Dies hat das mediane PFS deutlich verbessert. Die Therapie mit Durvalumab halbiert das Risiko zu versterben oder einen lokalen Tumorprogress oder eine Fernmetastasierung zu erleiden um etwa die Hälfte (HR 0,52). Die Patientencharakteristika in den beiden Therapiegruppen der Studie waren ausgeglichen. Zudem erfolgte keine Selektion hinsichtlich des prädiktiven Markers PD-L1.

Ein möglicher Kritikpunkt an der Studie ist die im Vergleich zum deutschsprachigen Raum relativ geringe Strahlendosis von 54–66 Gy bei 92 % der Patienten. Da keine genaueren Angaben vorliegen, könnte die Gesamtdosis niedriger gewesen sein als im deutschsprachigen Raum üblich. Allerdings entsprechen die mit dieser Dosis erreichten Ergebnisse im Kontrollarm der deutschen GILT-Studie, in der 66 Gy appliziert wurden. Zudem erhielten die Patienten mindestens 2 Zyklen einer simultanen platinbasierten Chemotherapie, was unserem deutschen Vorgehen entspricht. In der Subgruppenanalyse zeigt sich keine relevante Gruppe, die nicht von Durvalumab profitiert hätte.

Auffällig ist der Einfluss des Zeitpunkts der ersten Gabe von Durvalumab. Eine zeitnahe Applikation in <2 Wochen nach der letzten Bestrahlung erzielte ein noch besseres Ergebnis für das PFS (HR 0,39 vs. 0,63 bei Gabe zwischen Tag 14 und 42). Dies weist auf einen zusätzlichen immunmodulatorischen Effekt durch die Bestrahlung hin, was auch präklinisch schon gezeigt wurde [5]. In einer

sekundären Analyse der Keynote-001-Studie wurde ebenfalls beobachtet, dass Patienten mit metastasiertem Bronchialkarzinom unter Therapie mit Pembrolizumab ein signifikant besseres OS erreichen, wenn sie zu einem beliebigen Zeitpunkt zuvor eine Strahlentherapie erhalten hatten [6]. Auch präklinisch wurde ja bereits gezeigt, dass die Blockade des PD-1/PD-L1-Signalwegs sowohl die Tumorkontrolle des bestrahlten Tumors als auch die Kontrolle von nichtbestrahlten Metastasen verbessert [7]. Solche abskopenalen Effekte wurden mittlerweile auch in der Klinik bei der Kombination von PD-1-Inhibitoren mit der Bestrahlung einzelner progredienter Metastasen beschrieben [8].

Fazit

Patienten mit NSCLC sollte nach definitiver RCT die Möglichkeit einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab nicht vorenthalten werden. Allerdings muss zunächst die individuelle Kostenübernahme für jeden Patienten von der Krankenkasse bestätigt werden. Für die Zukunft bleibt abzuwarten, ob sich die Ergebnisse durch eine zur RCT simultane Immuntherapie noch weiter verbessern lassen. Von Seiten der Toxizität scheint eine PD-1-Blockade während einer RCT unproblematisch zu sein. [9].

Markus Hecht, Udo S Gaipl und Rainer Fietkau, Erlangen

Interessenkonflikt M. Hecht, U.S. Gaipl und R. Fietkau erhalten Forschungsförderung durch Astra Zeneca.

Literatur

- Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W et al (2016) GILT – A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. Strahlenther Onkol 192:216–222
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al (2016) Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Eng J Med 375:1823–1833
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al (2015) Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 373:123–135
- Powles T, O'Donnell PH, Massard C et al (2017) Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. Jma Oncol 3:e172411
- Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G et al (2014) Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. Cancer Res 74:5458–5468
- Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K et al (2017) Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. Lancet Oncol 18:895–903

7. Deng L, Liang H, Burnette B et al (2014) Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 124:687–695
8. Ribeiro Gomes J, Schmerling RA, Haddad CK et al (2016) Analysis of the abscopal effect with anti-PD1 therapy in patients with metastatic solid tumors. *J Immunother* 39:367–372
9. Powell SR, Gitau MM, Sumey CJ et al (2017) Safety of pembrolizumab with chemoradiation (CRT) in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN). *J Clin Oncol* 35:6011