



Dosis-Deeskalation der adjuvanten Radiochemotherapie bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen: die MC1273-Phase-II-Studie

Alexander Rühle^{1,2} · Nils H. Nicolay^{1,2}

Online publiziert: 14. Oktober 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Bei der Arbeit von Ma und Kollegen handelt es sich um eine Phase-II-Studie, bei der Patienten nach kompletter Resektion eines p16-positiven Oropharynxkarzinoms eine adjuvante Radiochemotherapie (RCT) mit deutlich reduzierter Strahlendosis (30–36 Gy) erhielten. Dies hatte zum Ziel, bei reduzierter Toxizität mit historischen Kontrollen vergleichbare onkologische Resultate zu erzielen [1].

Patienten und Methoden In diese einarmige Phase-II-Studie wurden von September 2013 bis Juni 2016 insgesamt 80 Patienten mit p16-positiven Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx und einem Tabakkonsum von maximal 10 Packungsjahren eingeschlossen. Nach der kompletten Resektion von Primärtumor und zervikalen Lymphknoten wurden Patienten ohne Kapseldurchbruch der Lymphknoten (extranodale Extension = ENE) mit 30 Gy (zweimal täglich 1,5 Gy) bestrahlt (Kohorte A). Patienten mit ENE wurden Kohorte B zugeteilt und erhielten in einem Konzept mit simultan integriertem Boost insgesamt 36 Gy in zweimal täglich applizierter Einzeldosis von 1,8 Gy auf die Lymphknotenregion mit ENE. Simultan wurde Docetaxel

(15 mg/m²) an Tag 1 und 8 verabreicht. Primärer Endpunkt der Studie war die lokoregionäre Tumorkontrollrate (LRC) nach 2 Jahren; sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS), Toxizitäten, Schluckfunktion und Lebensqualität.

Ergebnisse Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten betrug die LRC nach 2 Jahren bei 96,2%, während PFS und OS zu diesem Zeitpunkt bei 91,1% bzw. 98,7% lagen. Höhergradige Nebenwirkungen (Grad 3) traten in 16,5% der Patienten innerhalb der ersten 3 Monate auf, jedoch nicht zu späteren Zeitpunkten (0% nach 12 und 24 Monaten). Nach 12 Monaten zeigten sich Lebensqualität und Schluckfähigkeit signifikant verbessert gegenüber dem Zeitpunkt vor der RCT.

Schlussfolgerung der Autoren Bei selektionierten Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen zeigt eine deutlich dosisdeeskalierte Radiotherapie mit konkomitanter Chemotherapie onkologische Ergebnisse, die mit historischen Kontrollen vergleichbar sind. Dieses deintensivierte Therapieregime hat zudem geringere Nebenwirkungen und geht mit einer relativ guten Lebensqualität einher.

Kommentar

Die Studie reiht sich ein in eine Reihe aktueller Studien, die verschiedene Konzepte einer deintensivierten Therapie bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen untersuchen. Neben der Deeskalation der Bestrahlungsdosis (z. B. ECOG 1308 [2]) sind auch die Reduktion oder der Verzicht auf die konkomitante Chemotherapie (z. B. ADEPT, NCT01687413) oder der Austausch der platinbasierten Chemotherapie gegen den EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor)-Inhibitor Cetuximab (z. B. De-ESCALaTE [3] und RTOG 1016 [4]) bei den prognostisch günstigeren HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen untersucht worden. Die bisher publizierten Daten, vor allem aus den Phase-III-Studien zu Cetuximab, konnten aber bisher keine

Originalpublikation Ma DJ, Price KA, Moore EJ, et al (2019) Phase II evaluation of aggressive dose de-escalation for adjuvant chemoradiotherapy in human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 37:1909–1918

✉ Alexander Rühle, M.D.
alexander.ruehle@uniklinik-freiburg.de

✉ PD Dr. Dr. Nils H. Nicolay, M.D., Ph.D.
nils.nicolay@uniklinik-freiburg.de

¹ Department of Radiation Oncology, Freiburg University Medical Center, Robert-Koch-Straße 3, 79106 Freiburg, Deutschland

² German Cancer Consortium (DKTK) Partner Site Freiburg, German Cancer Research Center (dkfz), Heidelberg, Deutschland

gleichwertigen onkologischen Ergebnisse zur cisplatinbasierten RCT zeigen [3, 4]. Die in dieser einarmigen Phase-II-Studie demonstrierten onkologischen Ergebnisse waren hingegen vergleichbar mit denen historischer Daten zu HPV-positiven Oropharynxkarzinomen, während das Auftreten therapieassoziiertes Nebenwirkungen deutlich vermindert war (Grad-3-Nebenwirkungen nach 3, 12 und 24 Monaten waren 16,5%, 0% und 0%, [5]). Besonders die Tatsache, dass lediglich bei einem von insgesamt 80 Patienten die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) notwendig wurde, zeigt die gute Verträglichkeit dieses deintensivierten Therapieregimes. Die Ergebnisse zur longitudinalen Lebensqualität stehen allerdings noch aus und werden wohl das Thema einer separaten Arbeit sein. Allerdings zeigen die vorliegenden Daten bereits eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität verglichen mit dem Zeitpunkt vor RCT. Da die Lebensqualität der Patienten aber erst nach Abschluss der Resektion bestimmt wurde, bleibt leider ein Vergleich mit der Ausgangssituation vor Therapiebeginn unklar.

Bei 3 Patienten kam es zu Lokalrezidiven; allerdings waren in allen Fällen wegen besonderer Tumoranatomien (T4a, endophytisches Wachstum) jeweils multiple operative Eingriffe zum Erreichen einer R0-Resektion notwendig. Um dieser Problematik Rechnung zu tragen, galten für die darauf aufbauende geplante Phase-III-Studie T4-Stadien sowie mehrmalige Nachresektionen (>2 Resektionen) als Ausschlusskriterien.

Erwähnenswert erscheint die Tatsache, dass Patienten mit einem Nikotinkonsum von mehr als 10 Packungsjahren von der Studie ausgeschlossen waren. Basierend auf den Ergebnissen der RTOG-0129-Studie gehören Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen und einem Nikotinkonsum von weniger als 10 Packungsjahren zur Niedrigrisikogruppe mit einem 3-Jahres-OS von 93,0%, wohingegen Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen, mehr als 10 Packungsjahren und fortgeschrittenem Lymphknotenbefall zur mittleren Risikogruppe gezählt werden und mit einem 3-Jahres-OS von 70,8% eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen [6]. Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv der RTOG-1016-Studie, bei der keine Nichtunterlegenheit von Cetuximab gegenüber Cisplatin bei der konkomitanten primären RCT gezeigt werden konnte, war zumindest für die Subgruppe von Patienten mit weniger als 10 Packungsjahren kein signifikanter Unterschied zwischen Cetuximab und Cisplatin zu beobachten [4].

Als strahlensensibilisierendes Chemotherapeutikum wurde in der MC1273-Studie Docetaxel gewählt, welches in aktuellen Therapieregimes vor allem zur Therapieinduktion mit Cisplatin und 5-Fluorouracil Verwendung findet [7]. Aktuell wird in einer Phase-II/III-Studie (RTOG 1216) evaluiert, inwieweit eine postoperative RCT bei Kopf-Hals-Tumoren im Stadium III–IV mit Cisplatin und

Docetaxel oder der Kombination aus Docetaxel und Cetuximab kombiniert werden sollte [8]; aktuell stellt jedoch eine cisplatinbasierte postoperative RCT nach inkompletter Tumorresektion oder ENE die Standardtherapie dar. Abgesehen von der Wahl des Chemotherapeutikums ist es angesichts der hervorragenden Resultate in Kohorte A (Patienten ohne ENE) mit einer 2-Jahres-LRC von 100% und dem fehlenden Vorteil einer konkomitanten Chemotherapie bereits in älteren Arbeiten mit unselektionierten Kopf-Hals-Patienten fraglich, ob bei diesen Patienten überhaupt eine konkomitante Chemotherapie zur Radiotherapie angezeigt ist.

Noch einmal hervorgehoben werden muss die geringe Häufigkeit an behandlungsbedingten Toxizitäten in der hier kommentierten Studie als auch die geringeren Patienten-transport- und Krankenhauskosten sowie die 33%ige Reduktion der Strahlentherapie- und die 21%ige Reduktion der Gesamtbehandlungskosten. Vor allem war die Behandlungszeit von 6–7 Wochen auf 2 Wochen (bei zweimal täglicher Bestrahlung) verkürzt; dies könnte sich ebenfalls aufgrund der ohnehin langen Therapie- und Rekonvaleszenzzeit positiv für die Patienten auswirken.

Bekanntermaßen ist das Fernmetastasierungsrisiko bei HPV-negativen und HPV-positiven Oropharynxkarzinomen vergleichbar, jedoch tritt bei Letzteren die Fernmetastasierung tendenziell später und häufiger extrapulmonal auf [9]. Eine mediane Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten ist daher wohl noch nicht ausreichend, um das Ausmaß der auftretenden distanten Metastasierung vollumfänglich zu erfassen; insofern wird noch auf die Daten der Langzeitnachbeobachtung aus der MC1273-Studie zu warten sein, um die Wertigkeit einer deutlichen Deeskalation der Bestrahlungsdosis besser beurteilen zu können.

Fazit

Die MC1273-Studie zeigt das Potenzial einer deutlichen Dosisdeintensivierung der Strahlentherapie bei Niedrigrisikopatienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen hinsichtlich behandlungsassoziiertes Toxizitäten. Nachdem bisher jedoch alle Konzepte zur Deeskalation bei dieser Patientengruppe spätestens in Phase-III-Studien gescheitert sind, ist die Wertigkeit einer Deeskalation der Bestrahlungsdosis noch durch die bereits von den Autoren geplante randomisierte Folgestudie zu bestätigen.

Trotz der zunehmenden Bedeutung der therapiebedingten Morbidität ist die Mehrheit der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren weiterhin bereit, bessere Heilungschancen mit hohen therapiebedingten Toxizitäten zu erkaufen und zugunsten einer besseren Lebensqualität nur geringe Abstriche bei der Heilungswahrscheinlichkeit in Kauf zu nehmen [10]. Die Dosisdeeskalation in der Strahlenthera-

pie von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen wird sich daher in der Praxis nur dann durchsetzen, wenn in der noch ausstehenden randomisierten Phase-III-Studie eine Nicht-unterlegenheit bezüglich der onkologischen Endpunkte nachgewiesen wird.

Alexander Rühle und Nils H. Nicolay, Freiburg/Brsg.

Interessenkonflikt A. Rühle und N.H. Nicolay geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Ma DJ, Price KA, Moore EJ, Patel SH, Hinni ML, Garcia JJ, Graner DE, Foster NR, Ginos B, Neben-Wittich M, Garces YI, Chintakuntlawar AV, Price DL, Olsen KD, Van Abel KM, Kasperbauer JL, Janus JR, Waddle M, Miller R, Shiraishi S, Foote RL (2019) Phase II evaluation of aggressive dose de-escalation for adjuvant chemoradiotherapy in human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 37(22):1909–1918. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00463>
- Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL, Westra WH, Gilbert J, Bauman JE, Wagner LI, Trevarthen DR, Balkrishna J, Murphy BA, Agrawal N, Colevas AD, Chung CH, Burtness B (2017) E1308: phase II trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx-ECOG-ACRIN cancer research group. *J Clin Oncol* 35(5):490–497. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.3300>
- Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, Dalby M, Mistry P, Sen M, O'Toole L, Al Booz H, Dyker K, Moleron R, Whitaker S, Brennan S, Cook A, Griffin M, Aynsley E, Rolles M, De Winton E, Chan A, Srinivasan D, Nixon I, Grumett J, Leemans CR, Buter J, Henderson J, Harrington K, McConkey C, Gray A, Dunn J, Moleron R, McArdle O, Dyker K, Al Booz H, O'Toole L, Cook A, Husband D, Loo V, Soe W, Aynsley E, Sridhar T, Jankowska P, Joseph M, Geropantas K, Vaidya D, Griffin M, Hartley A, Vijayan R, Hwang D, Harrington K, Pettit L, Whitaker S, De Winton E, Rolles M, Brennan S, Sen M, Mendes R, Forster M, Chan A, Evans M, Buter J, Srinivasan D, Foran B, Nankivell P, Bryant J, Sharma N, Spruce R, Brooks J, Batis N, Roques T, Bidmead M, Yang H, Nutting C, Tyler J, Henderson J, Baines H, Gasnier A, Miles E, Clark C, Evans M (2019) Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 393(10166):51–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32752-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32752-1)
- Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, Sturgis EM, Burtness B, Ridge JA, Ringash J, Galvin J, Yao M, Koyfman SA, Blakaj DM, Razaq MA, Colevas AD, Beitler JJ, Jones CU, Dunlap NE, Seaward SA, Spencer S, Galloway TJ, Phan J, Dignam JJ, Le QT (2019) Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 393(10166):40–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32779-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32779-X)
- Harari PM, Harris J, Kies MS, Myers JN, Jordan RC, Gillison ML, Foote RL, Machtay M, Rotman M, Khuntia D, Straube W, Zhang Q, Ang K (2014) Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol* 32(23):2486–2495. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.9163>
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363(1):24–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217>
- Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Cruz Hernandez JJ, Bourredjem A, Calais G, Paccagnella A, Hitt R, Pignon JP (2013) Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* 31(23):2854–2860. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.7802>
- Zhang Q, Wu Q, Harari PM, Rosenthal DI (2019) Randomized phase II/III confirmatory treatment selection design with a change of survival end points: statistical design of Radiation Therapy Oncology Group 1216. *Head Neck* 41(1):37–45. <https://doi.org/10.1002/hed.25359>
- Huang SH, Perez-Ordóñez B, Liu FF, Waldron J, Ringash J, Irish J, Cummings B, Siu LL, Kim J, Weinreb I, Hope A, Gullane P, Brown D, Shi W, O'Sullivan B (2012) Atypical clinical behavior of p16-confirmed HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(1):276–283. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.08.031>
- List MA, Rutherford JL, Stracks J, Pauloski BR, Logemann JA, Lundy D, Sullivan P, Goodwin W, Kies M, Vokes EE (2004) Prioritizing treatment outcomes: head and neck cancer patients versus nonpatients. *Head Neck* 26(2):163–170. <https://doi.org/10.1002/hed.10367>



Lokal konsolidierende Strahlentherapie beim oligometastasierten Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

Alexander Fabian¹ · Florian Pyschny¹ · David Krug¹

Online publiziert: 21. Oktober 2019

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund In den letzten Jahren gibt es ein stark zunehmendes Interesse am Krankheitsbild der Oligometastasierung. Zahlreiche Studien belegen, dass hochpräzise Bestrahlungen von Metastasen eine hohe lokale Kontrollrate erreichen. Bei Patienten mit oligometastasiertem Prostatakarzinom können dadurch die biochemische Rezidivfreiheit verbessert und die Zeit bis zum Beginn einer androgendeprivativen Therapie verlängert werden [1]. Erste Ergebnisse der jetzt von Gomez und Mitarbeitern publizierten Studie zeigten, dass eine konsolidierende lokale Therapie auch bei Patienten mit oligometastasiertem Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) das progressionsfreie Überleben verlängert [2]; die Ergebnisse dieser Studie wurden jetzt erneut mit längerer Nachbeobachtungszeit publiziert.

Patienten und Methodik Patienten mit einem NSCLC, Stadium IV mit maximal drei Metastasen (mediastinaler Lymphknoten-Befall galt als ein Metastasierungsort), erhielten zunächst eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie: entweder eine Chemotherapie („Platin-Doublette“) oder eine Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) bei Tumoren mit *epidermal growth factor receptor*(EGFR)-Mutation oder mit dem anaplastische Lymphomkinase(ALK) -Inhibitor Crizotinib bei ALK/c-ros Onkogen(ROS)-Translokation. Nach drei Monaten erfolgte ein Restaging. Patienten, die zu diesem Zeitpunkt nicht progredient waren, also eine stabile Erkrankung oder Remission aufwiesen, kamen für die Studie in Frage und erhielten nach 1:1-Randomisation entweder im Kontrollarm

eine leitliniengerechte weitere Therapie (Fortführung der medikamentösen Therapie oder Beobachtung) oder im experimentellen Arm eine lokale konsolidierende Therapie aller klinisch erkennbaren Metastasen (sog. LCT). 49 Patienten wurden randomisiert, 24 in den Kontrollarm und 25 in den experimentellen Arm mit LCT. 80 % der Patienten hatten ein Adenokarzinom, 12 % bzw. 4 % hatten eine EGFR- bzw. ALK-Mutation. 55 % waren Frauen, das mittlere Alter war 63 Jahre. Das Ansprechen auf die initiale Systemtherapie nach drei Monaten teilte sich auf in „stable disease“ (63 %) und Remission (partiell oder komplett, 37 %).

Die konsolidierende LCT war entweder eine hypofraktionierte oder stereotaktische Radiotherapie oder Radiochemotherapie (68 %), eine Kombination aus Operation und Radiotherapie (24 %) oder eine alleinige Operation (4 %); 4 % der Patienten erhielten (abweichend vom Protokoll) keine lokale Therapie. Bei 20 % der Patienten im experimentellen LCT-Arm wurde die medikamentöse Therapie fortgeführt. Im Kontrollarm erhielten 83 % der Patienten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (67 %), einem TKI (12 %) oder Bevacizumab (4 %); 17 % der Patienten wurden nur beobachtet. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Ein Cross-over (d. h. eine LCT nach Progression) war erlaubt. Studien-Hypothese war die Verbesserung des medianen PFS von 4 Monaten im Kontrollarm auf 7 Monate im experimentellen Arm bei 94 Patienten.

Ergebnisse Es wurden 49 Patienten randomisiert. Die Studie wurde dann vorzeitig bei einer geplanten Zwischenanalyse auf Empfehlung des Data Safety and Monitoring Board abgebrochen aufgrund eines signifikanten Vorteils des experimentellen Arms. Durch die LCT verbesserte sich das progressionsfreie Überleben von 4,4 Monaten im Kontrollarm auf 14,2 Monate im LCT-Arm ($p=0,022$). Das mediane Gesamtüberleben wurde ebenfalls signifikant verbessert: von 17,0 Monaten auf 37,7 Monate ($p=0,017$). Von 39 Patienten mit progredienter Erkrankung erhielten 15 eine LCT bei Progression. Patienten, die bei Progression eine

Originalpublikation Gomez DR, Tang C, Zhang J et al (2019) Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, Phase II, randomized study. *J Clin Oncol* 37(18):1558–1565.

✉ Dr. med. Alexander Fabian
Alexander.Fabian@uksh.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Arnold-Heller-Str. 3, Hs. 50, 24105 Kiel, Deutschland

lokale konsolidierende Therapie erhalten hatten (sog. „späte LCT“), lebten länger als Patienten ohne LCT (medianes OS ab Progression 16,4 Monate ohne LCT, medianes OS bei Patienten mit LCT noch nicht erreicht; $p=0,119$). In der multivariaten Analyse war die frühe LCT mit einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden (HR0,30), aber auch für die späte LCT zeigte sich ein ähnlicher Trend (HR0,44). Die wichtigsten Prognosefaktoren in der univariaten Analyse waren Therapiearm LCT vs. Beobachtung, Metastasenzahl 1 vs. 2–3 und EGFR-Mutationsstatus. In der multivariaten Analyse war jedoch die LCT der einzige signifikante Prognosefaktor für das Überleben (HR 0,46, $p=0,048$).

Schlussfolgerungen der Autoren Nach Einschätzung der Autoren handelt es sich um die erste randomisierte Studie, die einen Gesamtüberlebensvorteil durch eine lokale Therapie von Oligometastasen beim NSCLC zeigt. Es gibt Hinweise, dass nicht nur die frühe LCT diesbezüglich effektiv ist, sondern auch eine späte LCT (bei erneuter Progression). Als Einschränkungen der Aussagekraft der Studie werden die kleine Patientenzahl, das inhomogene Kollektiv und die damals noch nicht verfügbare und daher auch nicht eingesetzte Immuntherapie angesehen.

Kommentar

Seit mehr als 30 Jahren wird die Metastasen-Chirurgie erfolgreich durchgeführt, zunächst für singuläre Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms. Dieses Konzept beruhte auf Kohortenstudien und prospektiven Serien. Randomisierte Studien zur Metastasen-Chirurgie gibt es nicht [3]. Vor über 20 Jahren wurde durch die Radioonkologen Hellman und Weichselbaumin den USA das Konzept der Oligometastasierung und das daraus resultierende Prinzip der „kurativen“ Behandlung einzelner Metastasen als allgemeine Hypothese formuliert [4]. Zahlreiche Studien unterstützten diese Hypothese. Iyengar et al. zeigten beispielsweise in einer randomisierten Phase-II-Studie an Patienten mit NSCLC im Stadium IV ohne EGFR- oder ALK-Alteration einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) nach Strahlentherapie. Hierbei erhielten Patienten, die auf die Induktionschemotherapie angesprochen hatten, eine lokal ablative Strahlentherapie auf den Primarius inklusive bis zu 5 Metastasen [5]. Der formale Beweis eines verbesserten Gesamtüberlebens stand jedoch noch aus. Gomez et al. liefern nun hierfür den ersten prospektiven und randomisierten Beweis. Die Studie ist zwar klein und damit nur ein erster Schritt, aber dennoch herausragend und wegweisend.

Warum war und ist es so schwierig, die Hypothese der verbesserten Überlebenschancen infolge einer lokalen The-

rapie der Oligometastasierung zu beweisen? Das hat aus unserer Sicht drei wesentliche Gründe. Erstens sind metastasierte Erkrankungen sehr heterogene Krankheitsbilder, und die Diversität der Erkrankung nimmt im Krankheitsverlauf zu. Dabei gestaltet es sich schwierig, ausreichend große und homogen zusammengesetzte Kollektive für Studien zu formen, die vernünftig begründete Aussagen zulassen. Zweitens stehen immer mehr Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, sowohl bezüglich der medikamentösen Therapien als auch bei den lokalen Therapieverfahren. Die Modalitäten müssen aufeinander abgestimmt sein und dürfen sich nicht gegenseitig behindern. Drittens gab es in den letzten Jahren eine Fülle neuer Therapieansätze in der medikamentösen Therapie von soliden Tumoren, vor allem zielgerichtete Medikamente und Immun-Checkpoint-Inhibitoren [6]. Die dadurch erreichbaren Erfahrungen haben den Blick auf andere Fragen versperrt und Studien mit konkurrierenden Fragestellungen initiiert.

Dass jetzt doch zunehmend lokale Therapieverfahren bei Oligometastasierung eingesetzt und in Studien geprüft werden, hängt vermutlich mit zahlreichen Aspekten zusammen. Erstens haben sich die Methoden der Bildgebung deutlich verbessert; Ausmaß und Verlauf bei metastasierten Erkrankungen können besser erfasst und überwacht werden [7]. Zweitens stehen mit modernen hochpräzisen Bestrahlungsverfahren Methoden zur Verfügung, die eine effektive Tumorkontrolle ubiquitär im Körper ermöglichen. Diese schonenden und nichtinvasiven Verfahren können in der Regel gut mit medikamentösen Therapien kombiniert werden, auch bei älteren und komorbiden Patienten. Das Ziel, wirklich alle sichtbaren Metastasen behandeln zu können, ist in greifbare Nähe gerückt. Drittens kommen die onkologischen Disziplinen gemeinsam dem Ziel einer Chronifizierung von ehemals unheilbaren Krebserkrankungen immer näher [8]. Dabei spielt die lokale Tumorkontrolle eine wichtige Rolle.

Klar ist auch, dass weitere Studien nötig sind, um die Strategie der Elimination klinisch manifester Fernmetastasen zum Wohle der Betroffenen weiter abzusichern und Behandlungsempfehlungen zu präzisieren. Diese hier kommentierte Studie ist gut, und es gibt nichts zu kritisieren, was man hätte besser machen können. Die von den Autoren genannten Limitationen sind aus unserer Sicht systemimmanent. Die Inhomogenität der Patientenpopulation und der Einsatz unterschiedlicher Behandlungsverfahren sind der Realität der Krankheitsbilder geschuldet. Gerade die pragmatische Vorgehensweise ist ein Schlüssel zum Erfolg dieser und anderer ähnlich geplanter Studien. Da die Studienpatienten die heute übliche Therapieoption mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren noch nicht erhalten haben, ist es spekulativ zu diskutieren, wie die Ergebnisse ausgefallen wären, hätte man diese berücksichtigen können. Wenn man aber spekuliert, dass PD-1-Inhibitoren das Outcome im

Kontrollarm verbessert hätten, kann man annehmen, dass diese Medikamente die Ergebnisse im experimentellen Arm wegen möglicher Synergien zwischen Radiotherapie und PD-1/PD-L1-Inhibition möglicherweise noch stärker verbessert hätten [9].

In dieser Studie wurde als lokales Therapieverfahren überwiegend eine Strahlentherapie eingesetzt; das unterstreicht den Stellenwert der modernen hochpräzisen Bestrahlungstechniken für solche Patienten. Die gute Verträglichkeit der lokalen Therapie wurde bereits in der ersten Publikation vor 3 Jahren dargestellt und in der aktuellen Publikation nicht detaillierter erwähnt. Erstaunlich ist die hohe Effektivität der lokalen Therapie, die bei 25 Patienten pro Arm Signifikanz erreichte und zum vorzeitigen Abbruch der Studie führte. Eine so effektive Therapie sollte man keinem geeigneten Patienten vorenthalten!

Fazit

Die lokale, konsolidierende (Strahlen-)Therapie von Metastasen nach oder während einer systemischen Therapie ist eine sehr effektive und gewinnbringende Maßnahme beim oligometastasierten NSCLC. Kein anderes Verfahren hat bis heute auch nur annähernd vergleichbare Verbesserungen für den Patienten gezeigt. Insbesondere, da eine weitere aktuelle randomisierte Phase-II-Studie bei Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten (SABR-COMET) ähnliche Ergebnisse zeigt [10], kann diese Strategie in der klinischen Routine unter Beachtung der genannten Einschlusskriterien eingesetzt werden. Parallel dazu sollte der Ansatz in weiteren Studien auch bei anderen Tumorentitäten weiterverfolgt werden, um die Patientenselektion weiter zu verfeinern und auch unter therapienaiven Patienten solche identifizieren zu können, die von einer frühzeitigen Lokaltherapie aller Manifestationen profitieren.

Alexander Fabian, Florian Pyschny
und David Krug, Kiel

Interessenkonflikt A. Fabian und F. Pyschny geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. D. Krug erhielt Honorare von Merck Shap & Dome.

Literatur

1. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, Lambert B, Delrue L, Bultijnck R, Claeys T, Goet-

- ghebeur E, Villeirs G, De Man K, Ameye F, Billiet I, Joniau S, Vanhaverbeke F, De Meerleer G (2018) Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 36(5):446–453. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.4853>
2. Gomez DR, Blumenschein GR Jr., Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, Doebele RC, Skoulidis F, Gaspar LE, Gibbons DL, Karam JA, Kavanagh BD, Tang C, Komaki R, Louie AV, Palma DA, Tsao AS, Sepesi B, William WN, Zhang J, Shi Q, Wang XS, Swisher SG, Heymach JV (2016) Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 17(12):1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30532-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30532-0)
3. Primrose JN (2010) Surgery for colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 102(9):1313–1318. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605659>
4. Hellman S, Weichselbaum RR (1995) Oligometastases. *J Clin Oncol* 13(1):8–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.1.8>
5. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, Dowell JE, Cheddella N, Nedzi L, Westover KD, Pulipparacharuvil S, Choy H, Timmerman RD (2018) Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 4(1):e173501. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3501>
6. Reck M, Rabe KF (2017) Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377(9):849–861. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703413>
7. deSouza NM, Liu Y, Chiti A, Oprea-Lager D, Gebhart G, Van Beers BE, Herrmann K, Lecouvet FE (2018) Strategies and technical challenges for imaging oligometastatic disease: recommendations from the European Organisation for research and treatment of cancer imaging group. *Eur J Cancer* 91:153–163. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.12.012>
8. Brenner H (2002) Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* 360(9340):1131–1135. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11199-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11199-8)
9. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim Y-C, Karapetis CS, Hiret S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn C, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M (2018) Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 379(24):2342–2350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>
10. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Griffioen G, Senthil S, Swaminath A, Kopeck N, Liu M, Moore K, Currie S, Bauman GS, Warner A, Senan S (2019) Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 393(10185):2051–2058. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32487-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32487-5)



Extreme Hypofraktionierung beim lokalisierten Prostatakarzinom. 5-Jahresergebnisse der HYPO-RT-PC-Studie: Kommentar I

Ping Jiang¹ · Oliver Blanck² · Jürgen Dunst²

Online publiziert: 30. Oktober 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Kürzlich wurde von Widmark und Mitarbeitern eine erste randomisierte Studie publiziert, in der der Stellenwert einer extrem hypofraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie des Körperstamms (SBRT) beim lokalisierten Prostatakarzinom untersucht wurde [1]. Praktisch zeitgleich wurden zwei systematische Literaturrecherchen über die bisher vorliegenden Daten aus prospektiven einarmigen Studien mit SBRT veröffentlicht [2, 3]. Diese Daten werden hier dargestellt.

Material und Methoden Die randomisierte Studie von Widmark (HYPO-RT-PC-Studie) wurde an 12 Zentren in Schweden und Dänemark durchgeführt und verglich eine ultrakurze Radiotherapie (7 Fraktionen mit jeweils 6,1 Gy, Gesamtdosis 42,7 Gy GHD, 3-mal pro Woche, Dauer 2,5 Wochen) mit einer konventionell fraktionierten Radiotherapie (78 Gy in 39 Fraktionen mit 2,0-Gy-Tagesdosis). Eingeschlossen wurden Patienten bis 75 Jahre mit WHO-Performance-Status 0–2 und einem histologisch gesicherten Intermediate- bzw. High-risk-Prostatakarzinom der Kategorie T1c–T3aN0M0 und ein oder zwei der fol-

genden Risikofaktoren: cT3a, mindestens Gleason 7, PSA >10 ng/ml bis maximal 20 ng/ml. Eine antihormonelle Therapie erfolgte nicht. Die SBRT erfolgte mittels täglicher Bildführung anhand implantierter Goldmarker mit unterschiedlichen Bestrahlungstechniken. Das Clinical Target Volume (CTV) umfasste nur die Prostata ohne Samenblasen, welche anhand von Planungscomputertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) definiert wurde. Der Sicherheitsaum für das Planning Target Volume (PTV) betrug 7 mm bei implantierten Goldmarkern. Die biochemische/klinische Kontrolle sowie die urogenitalen und gastrointestinalen Akut- und Spätnebenwirkungen (RTOG [The Radiation Therapy Oncology Group] toxicity scale – durch Arzt evaluiert; PCSS [Prostate Cancer Symptom Scale]-Patientenfragebogen; IIEF [International Index of Erectile Function] – erektile Funktion) wurden systematisch erfasst.

Ergebnisse Zwischen Juli 2005 und November 2015 wurden 1200 Patienten rekrutiert, von denen in 1180 Fällen die Daten analysiert wurden. Ultrahypofraktioniert wurden 598 Patienten und konventionell fraktioniert 602 Patienten behandelt. Der mediane PSA betrug 8,6 bzw. 8,7 ng/ml in den jeweiligen Armen und 40 % der Patienten hatten PSA-Werte >10 ng/ml, wobei 11 % in der High-risk-Kategorie waren und 7 % hatten einen Gleason-Grad von 8–9. Nach einer medianen Nachsorge von 5 Jahren war ein Rezidiv (biochemisch oder klinisch) bei 100 Patienten in der SBRT-Gruppe und bei 102 Patienten in der konventionell fraktionierten Gruppe aufgetreten und die 5-Jahres-Rezidivfreiheit betrug 84 % in beiden Armen. Bei einem medianen Follow-up von 60 Monaten betrug die „Failure Free Survival Rate“ nach 5 Jahren 84 % in beiden Therapiearmen ($p=0,99$). Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 94 % im hypofraktionierten Arm bzw. 96 % im konventionell-fraktionierten Arm ($p=0,62$) und die krankheitsbedingte die 5-Jahres-Sterberate lag unter <2 % vs. <1 % ($p=0,46$). Bezüglich der Nebenwirkungen bestand eine gering erhöhte urogenitale Toxizität für die SBRT bei Ende der Behandlung (28 % vs. 23 %) sowie nach einem Jahr (6 % vs. 3 % Grad 2 oder

Zu dieser Originalpublikation liegt ein weiterer Literaturkommentar vor (DOI <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01536-4>, Kommentar II).

Originalpublikation Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L et al (2019) Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. Jun 18. pii: S0140-6736(19)31131-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31131-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31131-6).

✉ Dr. med. Ping Jiang
ping.jiang@pius-hospital.de

- ¹ Universitätsklinik für Medizinische Strahlenphysik, Medizinischer Campus Pius-Hospital, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg, Deutschland
- ² Klinik für Strahlentherapie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel & Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

höher; $p=0,0037$). Zu früheren oder späteren Zeitpunkten und bei Betrachtung der über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum aufgetretenen Nebenwirkungen bestanden keine signifikanten Unterschiede (log-rank-Test $p=0,63$). Hinsichtlich der vom Arzt erfassten gastrointestinalen (GI) Nebenwirkungen zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Die 5-Jahres-kumulative Grad ≥ 2 GI Toxizitäten betragen in beiden Gruppen 10% (U-HYPO und Konv.; $p=1,00$). Die vom Patienten dokumentierten GI-Nebenwirkungen (PCSS) zeigten lediglich zum Zeitpunkt am Therapieende signifikant höhere Beschwerden beim Stuhlgang; in der weiteren Nachsorge zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Hinsichtlich der erektilen Funktion zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Schlussfolgerung der Autoren Widmark und Mitarbeiter folgern, dass in Bezug auf die biochemische Kontrolle die ultrahypofraktionierte Bestrahlung der konventionell fraktionierten Radiotherapie bei Patienten mit intermediärem Risiko nicht unterlegen ist. Vermehrte Akutnebenwirkungen sind bei Ultrafraktionierung zu erwarten, jedoch keine Unterschiede bezüglich der Spätnebenwirkungen. Die extreme Hypofraktionierung (SBRT) ist gegenüber der konventionellen Fraktionierung als onkologisch nicht unterlegen anzusehen.

Kommentar I

Das ist die erste randomisierte Studie mit extremer Hypofraktionierung (SBRT) beim Prostatakarzinom, und die Daten sind so eindrucksvoll, dass sie der Auftakt zu einem echten „Practice Change“ sein könnten. Man sollte sie kennen.

Bei dem für das Prostatakarzinom postulierten niedrigen α/β -Wert [4] könnte eine hypofraktionierte Strahlentherapie nicht nur möglich, sondern vielleicht sogar vorteilhaft sein. Die größten Vorteile sind dann mit einer extremen Hypofraktionierung zu erwarten. Schon 2003 haben der US-Strahlenbiologe Jack Fowler und Kollegen in einem theoretischen Übersichtsartikel diese Hypothese formuliert [5]. Studien mit HDR-Brachytherapie als Boost oder als Monotherapie bestätigten diesen Vorteil hoher Einzeldosen und zeigen in die Richtung, dass vielleicht sogar mit nur einer bis zwei Fraktionen hervorragende Resultate erreicht werden können [6]. Dies wird aktuell auch für die SBRT getestet [7].

Die meisten randomisierten Studien mit alleiniger externer Strahlentherapie haben bisher eine moderate Hypofraktionierung (z. B. 20 Fraktionen \times 3 Gy) geprüft. Die CHHiP-, HYPRO-, PROFIT- und RTOG-0415-Studien analysierten insgesamt über 6000 Patienten aus allen drei Risikogruppen [8–12]. Alle Studien wurden über 60 Monate

und bis zu 10 Jahre beobachtet. Die Haupttoxizitäten waren ähnlich, jedoch wurde auch kein Unterschied im onkologischen Ergebnis festgestellt. Bezüglich Langzeittoxizitäten berichtete die italienische Studie die endgültigen Ergebnisse mit 9 Jahren Follow-up [13]. Bei längerer Nachbeobachtung wurden erwartungsgemäß mehr Toxizitäten in jeweils beiden Armen beobachtet, aber es gab weiterhin keine signifikanten Unterschiede in der biochemischen Kontrolle oder in behandlungsbedingten Toxizitäten zwischen den beiden Armen. Eine solche moderate Hypofraktionierung ist also möglich und wird bereits als Alternative zur Standardfraktionierung angeboten; für die extreme Hypofraktionierung jedoch galt das bislang als noch nicht belegt.

Die von Fowler vor mehr als 15 Jahren propagierte extreme Hypofraktionierung [5] wurde in mehreren prospektiven, aber einarmigen Studien untersucht. Kürzlich wurden zwei systematische Literaturrecherchen publiziert, die für all diese Studien mit über 6000 Patienten sehr gute biochemische Kontrollraten bei sehr niedriger Toxizität zeigen [2, 3]. Eine erste einarmige deutsche Studie (HYPOSTAT) wurde seit 2015 unter unserer Leitung durchgeführt und hatte bereits Ende 2018 das Rekrutierungsziel erreicht [14]. Die aus unserer Sicht beeindruckenden Daten bei hoher Patientenzufriedenheit werden wir auf dem nächsten DEGRO-Kongress 2020 vorstellen. Die Nachfolgestudie HYPOSTAT-II rekrutiert bereits in 5 Zentren in Deutschland.

Von den randomisierten Studien, die eine extreme Hypofraktionierung testen, ist die jetzt publizierte schwedisch-dänische HYPO-RT-PC-Studie die erste mit Ergebnissen. Hier wurde eine SBRT mit $7 \times 6,1$ Gy durchgeführt und zeigt ähnlich wie die Studien mit moderater Hypofraktionierung keinen signifikanten Unterschied in Toxizität oder Tumorkontrolle und kann damit als gleichwertige Behandlung zur konventionellen Fraktionierung angesehen werden. In Anlehnung dazu haben wir in der HYPOSTAT-Studie ein Fraktionierungsregime mit 5×7 Gy mit etwas mehr Dosisinhomogenität in der Prostata als in der HYPO-RT-PC-Studie gewählt. Dessen Wirkung ist, berechnet nach dem LQ-Modell, bei einem α/β -Wert von 1,5 Gy für das Prostatakarzinom größer als mit 78 Gy in konventioneller Fraktionierung; sollte ein α/β -Wert von 3 Gy (späte Nebenwirkungen) vorliegen, wäre der Effekt deutlich niedriger bei gleichzeitig deutlich kleineren Sicherheitssäumen in der HYPOSTAT-Studie im Vergleich zur HYPO-RT-PC-Studie. Hier besteht aus unserer Sicht noch weiterer Klärungsbedarf, denn es ist gut möglich, dass niedrigere Dosen am Rand der Prostata ausreichend sind für die definitive lokale Kontrolle bei gleichzeitig noch geringerer Toxizität. Immerhin war die biochemische Rezidivfreiheit von 84% nach 5 Jahren sehr hoch in der HYPO-RT-PC-Studie, und die meisten Rezidive waren lediglich durch PSA-Anstieg identifiziert worden, mit einer erwartungsgemäß sehr ge-

ringen Zahl von eindeutigen klinisch detektierten Lokalrezidiven in der Prostata selbst ($n=6$).

Fazit

Die extrem hypofraktionierte hochpräzise SBRT ist eine interessante Behandlungsoption für Prostatakarzinome, die sich nach unserer Einschätzung sehr bald als Alternative oder vielleicht sogar als Standard für lokalisierte Tumoren etablieren wird. Dazu sollten aber noch die in naher Zukunft erwarteten Ergebnisse weiterer randomisierter Studien vorliegen (z.B. die internationale PACE-Studie, die HEAT-Studie und das NRG-Protocol GU005 aus den USA) und die schwedischen Daten bestätigen. In Deutschland läuft zurzeit unter unserer Leitung die einarmige prospektive HYPOSTAT-II-Studie, um die niedrigen Langzeitnebenwirkungen bei hoher onkologischer Effektivität auch für Deutschland zu bestätigen.

Ping Jiang, Oldenburg, Oliver Blanck und Jürgen Dunst, Kiel

Danksagung Die Autoren danken Herrn Prof. Muacevic für das kritische Gegenlesen des Kommentars.

Interessenkonflikt P. Jiang, O. Blanck und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L et al (2019) Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31131-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31131-6)
- Jackson WC, Silva J, Hartman HE et al (2019) Stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of over 6,000 patients treated on prospective studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 104(4):778–789. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.03.051>
- Kishan AU, Dang A, Katz AJ et al (2019) Long-term outcomes of Stereotactic body radiotherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Netw Open* 2(2):e188006. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.8006>
- Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH (2012) Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(1):e17–e24
- Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ (2003) What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(4):1093–1104
- Hoskin P, Rojas A, Ostler P et al (2017) Single-dose high-dose-rate brachytherapy compared to two and three fractions for locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 124:56–60
- Zilli T, Franzese C, Bottero M et al (2019) Single fraction urethra-sparing prostate cancer SBRT: Phase I results of the ONE SHOT trial. *Radiother Oncol* 139:83–86. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.07.018>
- Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H et al (2016) Conventional versus Hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 17:1047–1060
- Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG et al (2016) Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): Final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1061–1069
- Aluwini S, Pos F, Schimmel E et al (2016) Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:464–474
- Catton CN, Lukka H, Chu-Shu G et al (2017) A randomised trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 35:1884–1890
- Lee WR, Dignam JJ, Amin MB et al (2016) Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 34:2325–2332
- Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S et al (2017) Moderate hypofractionation in high-risk organ confined prostate cancer: Final results of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 35:1891–1897
- Jiang P, Krockenberger K, Vonthein R et al (2017) Hypo-fractionated SBRT for localized prostate cancer: a German bi-center single treatment group feasibility trial. *Radiat Oncol* 12(1):138–118. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0872-2>



Extreme Hypofraktionierung beim lokalisierten Prostatakarzinom. 5-Jahresergebnisse der HYPO-RT-PC-Studie: Kommentar II

Gregor Goldner¹

Online publiziert: 30. Oktober 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Kürzlich wurde von Widmark und Mitarbeitern eine erste randomisierte Studie publiziert, in der der Stellenwert einer extrem hypofraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie des Körperstamms (SBRT) beim lokalisierten Prostatakarzinom untersucht wurde [1]. Praktisch zeitgleich wurden zwei systematische Literaturrecherchen über die bisher vorliegenden Daten aus prospektiven einarmigen Studien mit SBRT veröffentlicht [2, 3]. Diese Daten werden hier dargestellt.

Material und Methoden Die randomisierte Studie von Widmark (HYPO-RT-PC-Studie) wurde an 12 Zentren in Schweden und Dänemark durchgeführt und verglich eine ultrakurze Radiotherapie (7 Fraktionen mit jeweils 6,1 Gy, Gesamtdosis 42,7 Gy GHD, 3-mal pro Woche, Dauer 2,5 Wochen) mit einer konventionell fraktionierten Radiotherapie (78 Gy in 39 Fraktionen mit 2,0-Gy-Tagesdosis). Eingeschlossen wurden Patienten bis 75 Jahre mit WHO-Performance-Status 0–2 und einem histologisch gesicherten Intermediate- bzw. High-risk-Prostatakarzinom der Kategorie T1c–T3aN0M0 und ein oder zwei der folgenden Risikofaktoren: cT3a, mindestens Gleason 7, PSA >10 ng/ml bis maximal 20 ng/ml. Eine antihormonelle Therapie erfolgte nicht. Die SBRT erfolgte mittels täglicher Bildführung anhand implantierter Goldmarker mit unterschiedlichen Bestrahlungstechniken. Das CTV umfasste

nur die Prostata ohne Samenblasen, welche anhand von Planungscomputertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) definiert wurde. Der Sicherheitssaum für das PTV betrug 7 mm bei implantierten Goldmarkern. Die biochemische/klinische Kontrolle sowie die urogenitalen und gastrointestinalen Akut- und Spätnebenwirkungen (RTOG – durch Arzt evaluiert; PCSS-Prostate Cancer Symptom Scale-Patientenfragebogen; IIEF – erektile Funktion) wurden systematisch erfasst.

Ergebnisse Zwischen Juli 2005 und November 2015 wurden 1200 Patienten rekrutiert, von denen in 1180 Fällen die Daten analysiert wurden. Ultrahypofraktioniert wurden 598 Patienten und konventionell fraktioniert 602 Patienten behandelt. Der mediane PSA betrug 8,6 bzw. 8,7 ng/ml in den jeweiligen Armen und 40 % der Patienten hatten PSA-Werte >10 ng/ml, wobei 11 % in der High-risk-Kategorie waren und 7 % hatten einen Gleason Grad von 8–9. Nach einer medianen Nachsorge von 5 Jahren war ein Rezidiv (biochemisch oder klinisch) bei 100 Patienten in der SBRT-Gruppe und bei 102 Patienten in der konventionell fraktionierten Gruppe aufgetreten und die 5-Jahres-Rezidivfreiheit betrug 84 % in beiden Armen. Bei einem medianen Follow-up von 60 Monaten betrug die „Failure Free Survival Rate“ nach 5 Jahren 84 % in beiden Therapiearmen ($p=0,99$). Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 94 % im hypofraktionierten Arm bzw. 96 % im konventionell fraktionierten Arm ($p=0,62$) und die krankheitsbedingte 5-Jahres-Sterberate betrug <2 % vs. <1 % ($p=0,46$). Bezüglich der Nebenwirkungen bestand eine gering erhöhte urogenitale Toxizität für die SBRT bei Ende der Behandlung (28 % vs. 23 %) sowie nach einem Jahr (6 % vs. 3 % Grad 2 oder höher; $p=0,0037$). Zu früheren oder späteren Zeitpunkten und bei Betrachtung der über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum aufgetretenen Nebenwirkungen bestanden keine signifikanten Unterschiede (log-rank-Test $p=0,63$). Hinsichtlich der vom Arzt erfassten gastrointestinalen (GI) Nebenwirkungen zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Die kumulative Grad ≥ 2 GI 5-Jahresrate betrug 10 % (U-HYPO) bzw. 10 %

Zu dieser Originalpublikation liegt ein weiterer Literaturkommentar vor (DOI <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01535-5>, Kommentar I).

Originalpublikation Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L et al (2019) Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. Jun 18. pii: S0140-6736(19)31131-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31131-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31131-6).

✉ Assoc. Prof. PD Dr. Gregor Goldner
Gregor.Goldner@akhwien.at

¹ Klinik für Radioonkologie, MUW-Wien – Allgemeines KH, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich

(Konv.; $p=1,00$). Die vom Patienten dokumentierten GI-Nebenwirkungen (PCSS) zeigten lediglich zum Zeitpunkt am Therapieende signifikant höhere Beschwerden beim Stuhlgang; in der weiteren Nachsorge zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Hinsichtlich der erektilen Funktion zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Schlussfolgerung der Autoren Widmark und Mitarbeiter folgern, dass in Bezug auf die biochemische Kontrolle die ultrahypofraktionierte Bestrahlung der konventionell fraktionierten Radiotherapie bei Patienten mit intermediärem Risiko nicht unterlegen ist. Vermehrte Akutnebenwirkungen sind bei Ultrafraktionierung zu erwarten, jedoch keine Unterschiede bezüglich der Spätnebenwirkungen. Die extreme Hypofraktionierung (SBRT) ist gegenüber der konventionellen Fraktionierung als onkologisch nicht unterlegen anzusehen.

Kommentar II

Durch den Einzug modernster Therapieverfahren wie IGRT, IMRT, VMAT wurde die Präzision der externen Radiotherapie mittels Photonen erhöht und damit die Option der Dosisescalation bzw. der Hypofraktionierung geschaffen. So wurden in den letzten Jahren bereits mehrere randomisierte Studien zur Hypofraktionierung des primär lokalisierten Prostatakarzinoms publiziert.

In der niederländischen HYPRO-Studie [1] wurden 78 Gy (2 Gy Einzeldosis [ED]) mit 64,6 Gy (3,4 Gy ED) bei Patienten mit intermediärem und hohem Risiko verglichen. Dabei zeigte sich bei einem medianen Follow-up von 60 Monaten eine Kontrollrate von 77 % vs. 80 % ($p=0,36$). Die CHHiP-Studie [2] verglich 74 Gy (2 Gy ED) mit 60 Gy (3 Gy ED) bzw. 57 Gy (3 Gy ED) v.a. bei Patienten mit intermediärem Risiko und fand bei einem medianen Follow-up von 62 Monaten eine Kontrollrate von 88 % vs. 90 % vs. 85 %. In der PROFIT-Studie [3] wurden Patienten mit intermediärem Risiko mit 78 Gy (2 Gy ED) bzw. 60 Gy (3 Gy ED) bestrahlt. Die Kontrollraten lagen bei einem Follow-up von 72 Monaten bei 85 % in beiden Therapiearmen. Neben den klinischen Kontrollraten zeigten sich auch hinsichtlich der gastrointestinalen und urogenitalen Spätnebenwirkungen vergleichbare Resultate, sodass bereits in vielen radioonkologischen Zentren dieses moderate hypofraktionierte Konzept bei der externen Radiatio des lokalisierten Prostatakarzinoms angewandt wird. Die Amerikanische Gesellschaft für Radioonkologie empfiehlt mittlerweile schon für alle Patienten mit primär lokalisiertem Prostatakarzinom ein hypofraktioniertes Konzept bei der externen Radiotherapie [4].

Während die oben genannten Studien ein moderat hypofraktioniertes Konzept verglichen (4 Wochen Therapiedau-

er), wurde in der nun vorliegenden Arbeit ein ultrahypofraktioniertes Konzept randomisiert mit einer konventionellen Fraktionierung verglichen. Da experimentell nur noch 7 Fraktionen appliziert wurden (6,1 Gy ED), verkürzte sich die Therapiedauer auf 2,5 Wochen mit 3 Fraktionen pro Woche.

Mehrere Punkte sind bei der kritischen Beurteilung der Studie hervorzuheben: Das Zielvolumen beschränkte sich allein auf die Prostata, die Samenblasen waren im Zielvolumen nicht inkludiert. Deshalb waren auch Patienten mit T3b-Karzinomen bei der Studie ausgeschlossen und der Anteil der Patienten mit Hochrisikokarzinomen betrug nur etwa 10 %. Es wurden somit v. a. Patienten mit intermediärem Risiko behandelt.

Trotz des kleinen Zielvolumens und der Tatsache, dass eine begleitende Hormontherapie nicht erlaubt war, sind die Daten zur biochemischen Kontrolle im ultrahypofraktionierten Arm vielversprechend und zeigen zur konventionellen Fraktionierung mit 78 Gy ein äquivalentes Outcome.

Dies gilt ebenso für die Toxizitätsraten und ist umso erstaunlicher, wenn man bedenkt, dass der Anteil der Patienten mit IMRT/VMAT-Technik nur bei 20 % lag, da 80 % der Patienten mit 3D-konformaler Technik behandelt wurden.

Fazit

Die vorliegende randomisierte Studie zur ultrahypofraktionierten externen Radiotherapie verdeutlicht in beeindruckender Weise die aktuellen Möglichkeiten und zeigt uns den weiteren Weg in die nähere Zukunft auf.

Um den Stellenwert einer Ultrahypofraktionierung richtig einschätzen zu können, sollten jedoch unter anderem die Fragen des Einflusses einer begleitenden Hormontherapie, die Frage eines vergrößerten Zielvolumens (mit Inklusion der Samenblasen) und die Frage der Äquivalenz auch bei Hoch- und Niedrigrisikopatienten geklärt werden.

Gregor Goldner, Wien

Interessenkonflikt G. Goldner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Incrocci L et al (2016) Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1061–1069
2. Dearnaley D et al (2016) Conventional versus hypofractionated high-dose intensity modulated radiotherapy for prostate cancer: 5 year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP-trial. *Lancet Oncol* 17:1047–1060

3. Catton C et al (2017) Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 35:1884–1890
4. Morgan SC et al (2019) Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: an ASTRO, ASCO and AUA evidence-based guideline. *J Urol* 201:528–534