



Ribociclib in Kombination mit endokriner Therapie verbessert Überleben von prä-/perimenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen

David Krug¹ · Alexander Fabian¹ · Jürgen Dunst¹

Online publiziert: 16. Januar 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Hintergrund Die zugelassenen Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4/6 (CDK4/6i) Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib verbessern das progressionsfreie Überleben von Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem (HR-pos.), HER2-negativem (HER2-neg.) Mammakarzinom in Kombination mit einer endokrinen Therapie deutlich. Die vorgestellte Arbeit präsentiert Daten zum Gesamtüberleben („overall survival“, OS) aus der MONALEESA-7-Studie.

Patienten und Methodik Insgesamt wurden 672 prä- bzw. perimenopausale Patientinnen analysiert, die randomisiert entweder mit einer endokrinen Therapie (ET; Gosereclin+Letrozol, Anastrozol oder Tamoxifen)+Placebo oder mit einer ET+Ribociclib (600mg p.o. für 21 Tage, dann 7 Tage Pause) behandelt wurden. Alle Patientinnen waren aufgrund eines lokoregionär rezidierten oder metastasierten Mammakarzinoms schon vorher palliativ behandelt worden. Die Patientinnen durften maximal ein palliatives Chemotherapie-Regime vor Einschluss erhalten haben, eine vorangegangene palliative endokrine Therapie war nicht erlaubt. Die Randomisierung wurde nach dem Vorhandensein einer viszeralen Metastasierung, vorangegangener Chemotherapie und der Wahl der endokrinen Therapie (Tamoxifen vs. Aromataseinhibitor [AI]) stratifiziert. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben („progression-free survival“, PFS); diese Daten wurden bereits 2018 publiziert. Das mediane Follow-up lag bei 35 Monaten.

Ergebnisse Das mediane OS war im Experimentalarm noch nicht erreicht und lag im Standardarm bei 40,2 Monaten, dieser Unterschied war statistisch signifikant (Hazard-Ratio [HR] 0,71; $p=0,009073$). Die geschätzten 4-Jahres-Überlebensraten betragen 70,2% vs. 46%. Ein signifikant verbessertes OS wurde nur für Patientinnen gezeigt, die einen AI erhalten hatten, wobei die Subgruppe der mit Tamoxifen behandelten Patientinnen nur ein Viertel des Gesamtkollektivs ausmachte. Die einzige Gruppe, die ein Ergebnis zu Ungunsten des Experimentalarms zeigte, waren Patientinnen mit einem progressionsfreien Intervall von mehr als 12 Monaten nach Ende der vorangegangenen (adjuvanten) endokrinen Therapie. Diese Subgruppe war mit 60 Patientinnen allerdings ebenfalls klein und der Unterschied nicht statistisch signifikant. Der Anteil der Patientinnen, die 42 Monate nach Einschluss noch keine Chemotherapie erhalten hatten, war im Experimentarm mit 65,8% signifikant höher als im Placeboarm (49%; HR 0,6). Die häufigsten relevanten Grad-III/IV-Nebenwirkungen waren das Auftreten einer Neutropenie (63,5% vs. 4,5%), hepatobiliäre Toxizitäten (11% vs. 6,8%) und eine Verlängerung des QT-Intervalls (1,8% vs. 1,2%)

Schlussfolgerung Die Hinzunahme von Ribociclib zur ET erzeugt einen substanziellen klinischen Vorteil.

Kommentar

In der metastasierten Situation besteht die Erstlinientherapie bei palliativem Behandlungsziel und HR-pos. und HER2-neg. Erkrankung üblicherweise aus einer endokrinen Therapie. Eine klare Indikation zur Chemotherapie besteht laut aktuellen Leitlinien nur bei einer drohenden viszeralen Krise, z. B. aufgrund einer Metastasenleber [1]. Bei einer Vielzahl von Patientinnen mit luminalen Tumoren liegt eine primäre oder sekundäre endokrine Resistenz vor. Vor Einführung der CDKi war bereits die Kombination aus Exemestan und Everolimus als endokrin-basierte Kombinationstherapie in der Zweitlinie verfügbar.

Originalpublikation Im SA, Lu YS, Bardia A, et al (2019) Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* Jul 25; 381(4):307–316.

✉ Dr. med. David Krug
David.Krug@uksh.de

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

Die CDKi mit den Vertretern Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib erfreuen sich seit der Markteinführung in den vergangenen Jahren, basierend auf einer substanzialen PFS-Verbesserung gegenüber der alleinigen ET in der palliativen Erst- und Zweitlinientherapie, enormer Beliebtheit. Prä- und perimenopausale Frauen waren in den bisherigen Studien unterrepräsentiert gewesen. Die hier vorgestellten Ergebnisse der MONALEESA-7-Studie belegen eindrucksvoll die Effektivität der endokrin-basierten Kombinationstherapie. In der PALOMA-3-Studie konnte mit ET+Palbociclib bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen keine OS-Verbesserung nachgewiesen werden [2], wobei der Anteil der bereits mit Chemotherapie vorbehandelten Patientinnen hier erheblich höher war als in der MONALEESA-7-Studie (34 % vs. 14 %). Die Toxizitäten der CDKi, insbesondere die Neutropenie, sind mittlerweile bekannt. Relevant ist dies v. a. wegen der Notwendigkeit regelmäßiger Blutbildkontrollen unter der laufenden Therapie und der damit verbundenen Arztbesuche.

Ein Update der S3-Leitlinie zu den CDKi ist aktuell in Bearbeitung. Bereits seit längerer Zeit ist ein Streit über die Bewertung des Zusatznutzens der CDKi durch das IQWiG und den Gemeinsamen Bundesausschuss entbrannt. Trotz einer hoch signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und teils auch des Gesamtüberlebens durch Hinzunahme der CDKi zur endokrinen Therapie wurde in der überwiegenden Zahl der analysierten Subgruppen kein Zusatznutzen bescheinigt. Begründet wurde dies u. a. mit den erhöhten Nebenwirkungsraten, dem nicht konsistent gezeigten OS-Vorteil sowie mit Strittigkeiten bzgl. der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Ergebnisse im Kontrollarm belegen, dass ein mehrjähriges Überleben für Patientinnen mit metastasiertem HR-pos. und HER2-neg. Mammakarzinom mittlerweile vielfach erreichbar ist. Es sind aktuell zahlreiche weitere systemische Therapieoptionen beim metastasierten, HR-pos./HER-2-neg. Mammakarzinom in Entwicklung. Durch die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA wurde der PI3K-Inhibitor Alpelisib für Patientinnen mit PI3K-mutiertem Mammakarzinom aufgrund der PFS-Verbesserung in der SOLAR-1-Studie [3] bereits zugelassen. Auch der PARP-Inhibitor Olaparib ist durch die FDA für Mammakarzinom-Patientinnen mit BRCA-Mutation, unabhängig vom HR-Status, zugelassen worden [4]. Eine neue Kombinationstherapie aus zwei zugelassenen Substanzen wurde kürzlich durch Mehta et al. publiziert [5]. Im Rahmen einer Phase-III-Studie wurde durch die Kombination von Fulvestrant+Anastrozol ein signifikanter OS-Vorteil von 7,9 Monaten gegenüber der Monotherapie mit Anastrozol erzielt, trotz einer Crossover-Rate von 45 %. Im Kombinationsarm traten bei 15 % der Patientinnen Grad-III-Nebenwirkungen auf. Zum Vergleich: In der hier vorge-

stellten Studie waren es im Ribociclib-Arm allein >60 % Grad-III/IV-Neutropenien.

Aus strahlentherapeutischer Sicht bleibt zu erwähnen, dass es bislang nur wenige Erfahrungswerte zur Kombination von CDKi und palliativer Bestrahlung gibt. Die vorhandenen Fallserien ergaben, abgesehen von der bekannten Hämatotoxizität, keinen Anhalt für eine erhöhte Toxizität [6–9] mit Ausnahme eines Falles einer schweren Enterokolitis nach palliativer ossärer Radiotherapie in Kombination mit Palbociclib [10].

Fazit

Die CDKi haben das therapeutische Spektrum beim HR-pos./HER2-neg. Mammakarzinom deutlich erweitert. Die präsentierten Daten zeigen eine OS-Verbesserung bei prä-/perimenopausalen Patientinnen durch Hinzunahme von Ribociclib zur endokrinen Therapie. Trotzdem sind die Substanzen, u. a. aufgrund ihrer Hämatotoxizität, nicht unumstritten. Ihr endgültiger Stellenwert wird sich in den kommenden Jahren im Wettbewerb mit den weiteren bereits zugelassenen bzw. in Zulassung befindlichen Substanzen zeigen.

David Krug, Alexander Fabian und Jürgen Dunst, Kiel

Interessenkonflikt D. Krug, A. Fabian und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Thill M, Jackisch C, Janni W et al (2019) AGO recommendations for the diagnosis and treatment of patients with locally advanced and metastatic breast cancer: update 2019. *Breast Care* 14:1–9. <https://doi.org/10.1159/000500999>
2. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al (2016) Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:425–439. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0)
3. André F, Ciruelos E, Rubovszky G et al (2019) Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 380:1929–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>
4. Robson M, Im S-A, Senkus E et al (2017) Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a Germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 377:523–533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>
5. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS et al (2019) Overall survival with Fulvestrant plus Anastrozole in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 380:1226–1234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811714>
6. Chowdhary M, Sen N, Chowdhary A et al (2019) Safety and efficacy of Palbociclib and radiation therapy in patients with metastatic breast cancer: initial results of a novel combination. *Adv Radiat Oncol* 4:453–457. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2019.03.011>

7. Figura NB, Potluri TK, Mohammadi H et al (2019) CDK 4/6 inhibitors and stereotactic radiation in the management of hormone receptor positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol*. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03260-6>
8. Hans S, Cottu P, Kirova YM (2018) Preliminary results of the association of Palbociclib and radiotherapy in metastatic breast cancer patients. *Radiother Oncol* 126:181. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.010>
9. Meattini I, Desideri I, Scotti V et al (2018) Ribociclib plus letrozole and concomitant palliative radiotherapy for metastatic breast cancer. *Breast* 42:1–2. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.08.096>
10. Kawamoto T, Shikama N, Sasai K (2019) Severe acute radiation-induced enterocolitis after combined palbociclib and palliative radiotherapy treatment. *Radiother Oncol* 131:240–241. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.09.020>



Erste erfolgversprechende Ergebnisse der Kombination aus Strahlentherapie und Pembrolizumab beim metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom

Markus Hecht¹ · Udo S. Gaipl¹ · Rainer Fietkau¹

Online publiziert: 10. Februar 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Hintergrund und Ziele In der Therapie des metastasieren nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) werden neben der klassischen Chemotherapie und den Kinaseinhibitoren auch Immuncheckpoint-Inhibitoren, wie der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab, eingesetzt. In der oligometastasierten Situation liegen erste vielversprechende Ergebnisse zur lokal-ablativen Bestrahlung aller Metastasen ergänzend zur Chemotherapie vor [1]. In der Phase-II-Studie von Bauml et al. wird der Effekt von Pembrolizumab nach lokal ablativer Bestrahlung sämtlicher Metastasen beim NSCLC untersucht. Bei der Kombination von PD-1/PD-L1-Inhibitoren und Strahlentherapie gibt es aus der präklinischen Forschung gute Daten hinsichtlich der Induktion von lokalen und abkopalen Antitumor-Immunantworten (zusammengefasst in [2]). Die Studie von Theelen et al. geht noch einen Schritt weiter und untersucht die Bestrahlung nur einer einzelnen Metastase bei Patienten mit mehreren Metastasen. Es soll die Hypothese überprüft werden, ob durch die immunologischen Vorgänge in der bestrahlten Metastase die systemische Immunreaktion und damit das Therapieansprechen der Patienten verbessert werden kann.

Originalpublikation Bauml JM, Mick R, Ciunci C, Aggarwal C et al (2019) Pembrolizumab after completion of locally ablative therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer: a phase 2 trial. *JAMA Oncol.* Jul 11. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1449>.

Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F, van der Noort V (2019) Effect of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs pembrolizumab alone on tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: results of the PEMBRO-RT phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* Jul 11. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1478>.

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

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

Patienten und Methoden (Bauml et al.) In diese einarmige Phase-II-Studie konnten Patienten mit bis zu 4 Metastasen eines NSCLC unabhängig vom PD-L1-Status eingeschlossen werden. Die Studie erfolgte monozentrisch. Vor Studieneinschluss mussten alle Metastasen lokal ablativ behandelt worden sein. Als lokale Verfahren waren Operation, Radiochemotherapie, stereotaktische Bestrahlung und interventionelle Verfahren erlaubt. Im Anschluss erfolgte die Therapie mit Pembrolizumab in der üblichen Dosierung (200 mg Absolutdosis, q21d). Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), gemessen zum einen nach Beginn der lokal ablativen Therapie und zum anderen nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab. Das PFS der Studienpatienten sollte mit einer historischen Kontrollkohorte verglichen werden, die eine alleinige ablativ Bestrahlung erhielt. Lebensqualität wurde mit dem FACT-L-Fragebogen bestimmt.

Ergebnisse (Bauml et al.) Zwischen Februar 2015 und September 2017 wurden 51 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 45 mit Pembrolizumab behandelt wurden. Die Analysen der Studie beziehen sich nur auf die 45 Patienten, die Pembrolizumab erhielten. In dieser Kohorte betrug das mediane PFS seit Beginn der ablativen Verfahren 19,1 Monate. Verglichen mit der historischen Kontrolle mit alleiniger ablativ Bestrahlung war dies ein signifikanter Vorteil (19,1 Monate vs. 6,6 Monate, 95 % CI 9,4–28,7 Monate, $p < 0,005$). Das Gesamtüberleben betrug nach einem Jahr 90,9 % und nach zwei Jahren 77,5 %. Die Kombination der beiden Therapien führte zu keinen relevant verstärkten Nebenwirkungen und zu keiner schlechteren Lebensqualität.

Schlussfolgerung von Bauml et al. Pembrolizumab scheint das PFS nach lokal ablativ Therapie beim NSCLC zu verbessern, ohne die Lebensqualität einzuschränken.

Patienten und Methoden (Theelen et al.) In der der multi-zentrischen PEMBRO-RT-Studie wurden Patienten mit metastasiertem Bronchialkarzinom nach Progress auf Erstlini- en-Chemotherapie behandelt. Er erfolgte eine Randomisa- tion auf entweder Pembrolizumab-Monotherapie (200 mg Absolutdosis, q21d) oder die Kombination aus Pembro- lizumab und stereotaktischer Bestrahlung einer einzelnen Metastase mit 3×8 Gy. Es musste mindestens eine weitere unbestrahlte Metastase zur Beurteilung des Therapieanspre- chens nach RECIST-Kriterien verbleiben. Die Immunthe- rapie musste innerhalb von 7 Tagen nach Abschluss der stereotaktischen Bestrahlung eingeleitet werden. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate („overall response rate“, ORR). Studienhypothese war die Verbesserung der ORR nach 12 Wochen von 20 auf 50 % mit $p < 0,10$.

Ergebnisse (Theelen et al.) Insgesamt wurden 76 Patienten randomisiert, im Kontrollarm 40 Patienten und im Prüfarm (Kombination mit Bestrahlung) 36 Patienten. Bei den meis- ten Patienten wurden Lungen- oder Lymphknotenmetas- tasen bestrahlt. Der primäre Endpunkt ORR betrug 18 % im Kontrollarm und 36 % im Prüfarm ($p = 0,07$). Das me- diane progressionsfreie Überleben lag im Kontrollarm bei 1,9 Monaten und im Prüfarm bei 6,6 Monaten (Hazard- Ratio 0,71; 95 % CI 0,42–1,18; $p = 0,19$). Das mediane Ge- samtüberleben lag im Kontrollarm bei 7,6 Monaten und im Prüfarm bei 15,9 Monaten (Hazard-Ratio 0,66; 95 % CI 0,37–1,18; $\beta = 0,16$). Interessanterweise profitierten insbe- sondere Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren von der Kombination mit Strahlentherapie. Die Nebenwirkungsrate war im Prüfarm nicht erhöht.

Schlussfolgerung von Theelen et al. Obwohl die ORR ver- doppelt wurde, wurde der primäre Endpunkt der Studie nicht erreicht. Die Verbesserung durch Kombination der Bestrahlung trat im Wesentlichen in der PD-L1-negativen Subgruppe auf. Die Ergebnisse legen dennoch die Durch- führung einer größeren Studie nahe.

Kommentar

Pembrolizumab ist zur Behandlung des metastasierten Bronchialkarzinoms zugelassen, wobei die Zulassung an das Vorhandensein des prädiktiven Parameters PD-L1 ge- bunden ist. Bei Tumoren mit Expression des prädiktiven Markers PD-L1 auf mindestens 1 % der Tumorzellen (TPS- Score ≥ 1 %) ist Pembrolizumab in der Zweitlinientherapie zugelassen. Bei Expression von PD-L1 auf mindestens 50 % der Tumorzellen (TPS-Score ≥ 50 %), kann Pembrolizumab bereits in der Erstlinientherapie eingesetzt werden. So steht Patienten im metastasierten Stadium neben der klassischen

Chemotherapie und den Kinase-Inhibitoren nun mit den PD-1-Inhibitoren eine neue Therapieoption zur Verfügung.

Bei Patienten mit Therapieansprechen auf die initiale Chemotherapie und Oligometastasierung, in dieser Studie definiert mit bis zu 3 Metastasen, konnte kürzlich auch eine signifikante Verbesserung des Überlebens durch kon- sequente Lokalthherapie gezeigt werden [1]. Bisher gab es noch keine Daten zur konsequenten Lokalthherapie in Kom- bination mit Immuntherapie. In der Studie von Bauml et al. erhielten Patienten mit Oligometastasierung neben der Lo- kaltherapie aller Läsionen eine Immuntherapie mit Pembro- lizumab. Leider werden in der Publikation nur die gesamten Vortherapien der Patienten angegeben und nicht die aktuell angewendeten Lokalthherapie-Verfahren, sodass nicht unter- schieden werden kann, wie viele Patienten strahlenthera- peutisch und wie viele chirurgisch lokal behandelt wurden. Mit der Kombination aus Lokalthherapie und Pembrolizu- mab wurde aber ein beachtliches PFS von 19,1 Monaten erreicht, das der historischen Kontrolle mit alleiniger Be- strahlung weit überlegen war. Dies ist nicht verwunderlich, da die Wirksamkeit von Pembrolizumab in diesem Patien- tenkollektiv bereits vielfach belegt wurde [3]. Beachtlich ist jedoch die Überlebensrate von 90,9 % nach einem Jahr und 77,5 % nach 2 Jahren. In der Zweitlinientherapie mit Pem- brolizumab lagen die Überlebensraten üblicherweise bei et- wa 50 % nach einem Jahr [3]. Auch wenn bisher nur Da- ten aus Phase-II-Studien vorliegen, scheint eine intensive Lokalthherapie bei Patienten mit Oligometastasierung nicht nur in Kombination mit Chemotherapie, sondern auch in Kombination mit Immuntherapie ein hoch effektives The- rapieverfahren zu sein.

Hinsichtlich Strahlentherapie und PD-1-Inhibitoren gibt es zahlreiche präklinische Daten, dass sich beide Verfah- ren nicht nur wie in obiger Studie gut kombinieren lassen, sondern auch gegenseitig in ihrer Wirkung verstärken. Es ist lange bekannt, dass Strahlentherapie neben den klassi- schen Zelltod über die Akkumulation von DNA-Schäden auch den Tumorzell-Phänotyp und das Tumormikromilieu verändert [2]. So konnte in präklinischen Experimenten bei Kombination von Strahlentherapie und PD-1/PD-L1-Inhi- bitoren neben der lokalen Wirkung auch eine Verstärkung der systemischen Wirkung erreicht werden.

In der Studie von Theelen et al. wurde untersucht, ob die- ser Effekt auch bei Patienten genutzt werden kann, um die Effektivität der Immuntherapie zu steigern. In dieser Studie wurde eine Metastase mit 3×8 Gy bestrahlt und innerhalb von 7 Tagen die Therapie mit Pembrolizumab eingeleitet. Ob eine andere Sequenz der Behandlungen oder eine ande- re Bestrahlungsdosis möglicherweise besser zur Induktion immunologischer Effekte geeignet ist, konnte bisher nicht geklärt werden. Aktuell wird diskutiert, dass insbesondere die Bestrahlung von mehreren Metastasen ein günstiges im-

munologisches Milieu schafft [4]. In der Studie konnte die Ansprechrate auf Pembrolizumab von 18 auf 36 % verdoppelt werden, jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,07$). Die fehlende statistische Signifikanz ist bei der zugrundeliegenden Fallzahlkalkulation mit der Annahme einer Verbesserung von 20 auf 50 % kalkuliert, mit $p<0,10$ nicht verwunderlich. Mit der so berechneten Fallzahl von 74 Patienten (76 Patienten wurden randomisiert) sind kaum signifikante Werte zu erwarten. Dennoch kann das Ergebnis dieser Phase-II-Studie als deutliches Signal gewertet werden, dass eine lokale Bestrahlung auch systemische Effekte bewirken kann, die die Wirksamkeit einer Immuntherapie verstärken. Ein weiteres, sehr interessantes Ergebnis ist die Beobachtung, dass vor allem Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren von einer zusätzlichen Bestrahlung profitieren. Es ist bekannt, dass PD-L1 nach Radiochemotherapie auf Tumoren in Patienten hochreguliert wird [5]. Da PD-L1 der wichtigste prädiktive Parameter für die Therapie mit PD-1-Inhibitoren ist, ist es nicht verwunderlich, dass von der Bestrahlung insbesondere Patienten mit primär PD-L1-negativen Tumoren profitieren. Auch gilt es zu bedenken, dass zum Testen des PD-L1-Status Biopsien nach initialer Bestrahlung genommen werden sollten, da diese stark die Expression von PD-L1 beeinflussen kann [6].

Trotz dieser beeindruckenden Daten zur systemischen Wirkung der lokalen Bestrahlung muss beachtet werden, dass beim diesjährigen ASCO eine fast identische Phase-II-Studie bei Kopf-Hals-Tumoren diskutiert wurde, die keine systemische Wirkung der lokalen Strahlentherapie nachweisen konnte [7]. In zehn deutschen Studienzentren wird derzeit im Rahmen der IMPORTANCE-Studie ein ähnliches Konzept – Kombination von fraktionierter Bestrahlung und Pembrolizumab – in der Erstlinientherapie von metastasierten Kopf-Hals-Tumoren untersucht. Auf das Ergebnis darf man gespannt sein.

Fazit

Bei Patienten mit Oligometastasierung eines NSCLC scheint die intensive Lokalthherapie nicht nur in Kombination mit Chemotherapie, sondern auch mit Immuntherapie sehr gute Ergebnisse zu erzielen.

Eine erste Phase-II-Studie liefert Hinweise auf systemische Effekte einer lokalen Strahlentherapie, die das Therapieansprechen auf PD-1-Inhibitoren verbessern könnten.

*Markus Hecht, Udo S. Gaipf und Rainer Fietkau,
Erlangen*

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M. Hecht hat an Advisory Boards von MSD, Merck Serono und BMS teilgenommen, Forschungsförderung von

MSD, AstraZeneca und Novartis und Reiseunterstützung von Merck Serono, MSD und Teva erhalten. U.S. Gaipf hat an Advisory Boards von AstraZeneca und BMS teilgenommen und erhält Forschungsförderung von MSD und AstraZeneca. R. Fietkau hat an Advisory Boards von Merck Serono, AstraZeneca, MSD, Novocure, Brainlab, Fresenius Kabi und BMS teilgenommen und Forschungsförderung von Merck Serono, AstraZeneca, MSD, Novocure, Brainlab, Fresenius Kabi, Sennewald und BMS erhalten.

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

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

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

Literatur

- Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR Jr., Hernandez M, Lee JJ, Ye R, Palma DA, Louie AV, Camidge DR, Doebele RC, Skoulidis F, Gaspar LE, Welsh JW, Gibbons DL, Karam JA, Kavanagh BD, Tsao AS, Sepesi B, Swisher SG, Heymach JV (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. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00201>
- Derer A, Frey B, Fietkau R, Gaipf US (2015) Immune-modulating properties of ionizing radiation: rationale for the treatment of cancer by combination radiotherapy and immune checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Immunother*. <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1771-8>
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr., Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387(10027):1540–1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)
- Brooks ED, Chang JY (2019) Time to abandon single-site irradiation for inducing abscopal effects. *Nat Rev Clin Oncol* 16(2):123–135. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0119-7>
- Hecht M, Buttner-Herold M, Erlenbach-Wunsch K, Haderlein M, Croner R, Grutzmann R, Hartmann A, Fietkau R, Distel LV (2016) PD-L1 is upregulated by radiochemotherapy in rectal adenocarcinoma patients and associated with a favourable prognosis. *Eur J Cancer* 65:52–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.06.015>
- Lim YJ, Koh J, Kim S, Jeon SR, Chie EK, Kim K, Kang GH, Han SW, Kim TY, Jeong SY, Park KJ, Wu HG (2017) Chemoradiation-induced alteration of programmed death-Ligand 1 and CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes identified patients with poor prognosis in rectal cancer: a matched comparison analysis. *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys 99(5):1216–1224. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.07.004>
7. McBride SM, Sherman EJ, Tsai CJ, Baxi SS, Aghalar J, Eng J, Zhi WI, McFarland DC, Michel LS, Spielsinger D, Zhang Z, Flynn J, Dunn L, Ho AL, Riaz N, Pfister DG, Lee NY (2018) A phase II randomized trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus nivolumab alone in metastatic (M1) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 36(15_suppl):6009



Erhaltene sexuelle Funktion nach hochdosierter bildgestützter Protonentherapie des Prostatakarzinoms

Elisa Thomas¹ · Tobias Hölscher¹ · Mechthild Krause¹

Online publiziert: 20. Januar 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Hintergrund und Ziel der Arbeit Als Ziel setzten sich die Autoren die Identifikation prätherapeutischer Faktoren, um den Erhalt der Potenz nach einer hochdosierten Protonentherapie wegen Prostatakarzinom vorherzusagen.

Methode und Patienten In der prospektiven Kohortenstudie wurden die Potenzraten und die Auswirkung dieser auf die Lebensqualität mit Hilfe von etablierten Fragebögen (EPIC [Expanded Prostate Index Composite], IIEF [International Index of Erectile Function] und IPSS [International Prostate Symptom Score]) erfasst [1]. Von 1159 Patienten, die von August 2006 bis Mai 2010 eine hochdosierte Protonentherapie bei Prostatakarzinom erhalten hatten, wurden nach Ausschluss der Patienten mit Hormontherapie die Daten von 1005 Patienten ausgewertet. Appliziert wurde eine mediane Bestrahlungsdosis von 78 Gy (RBE¹; 72–82 Gy [RBE]) in 36–39 Fraktionen. Außerdem wurden potenzbeeinflussende Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Depression, Herzerkrankungen und eine entsprechende Medikation erfragt. Anschließend wurde anhand von Baseline-Faktoren ein Nomogramm zur Einschätzung der langfristigen Erhaltung der Potenz erstellt und anhand einer Patientenkohorte aus einer prospektiven Studie [2] validiert.

Ergebnisse Ausgewertet wurden 676 potente und 329 impotente Männer. Die Potenzraten der gesamten Kohorte betrugen zu Beginn der Behandlung 67 %, nach 6 Monaten 61 %, nach 2 Jahren 54 % und nach 5 Jahren 46 %. Für die potenten Männer zeigten sich im Verlauf Potenzraten von 81 % nach 6 Monaten, 68 % nach 2 Jahren und 61 % nach 5 Jahren. In einer univariaten Analyse mit Kovariatenstratifikation konnten folgende Faktoren, die die Potenz der 1005 Männer signifikant beeinflussen, identifiziert werden: der EPIC Sexual Summary Score, der IIEF sowie patientenbezogene Faktoren, wie Alter, eine vorliegende Herzerkrankung, Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus. Der Body Mass Index (BMI), Beziehungsstatus, Ethnie, T-Stadium, Gleason-Score und PSA (Prostata-spezifisches Antigen)-Wert sowie die Bestrahlungsdosis beeinflussten hingegen die Potenz nicht statistisch signifikant. Durch rekursives Partitionieren wurde ein Nomogramm erstellt und die Patienten anhand von 2 Faktoren in 3 Patientenkategorien eingeteilt: eine Gruppe mit sehr guter Erektionsfähigkeit mit Potenzraten von 80 % ($n=137$, $p=0,83$) nach 5 Jahren, eine intermediäre Gruppe mit Potenzraten um 62 % ($n=145$, $p=0,86$) und eine Gruppe mit schlechten Potenzraten von 37 % ($n=117$, $p=0,19$). Berücksichtigt wurde hierbei die Fähigkeit, eine Erektion auszubilden (mittels der einzelnen Frage EPIC Q57) sowie das Vorliegen einer (unspezifizierten) Herzerkrankung.

Schlussfolgerung der Autoren Die Erfassung der Potenz vor einer Strahlentherapie sowie der kardialen Begleiterkrankungen ermöglichen eine Vorhersage der erektilen Funktionsfähigkeit im Verlauf nach der Strahlentherapie. Das Miterfassen der Komorbiditäten im EPIC-Fragebogen könnte es dann ermöglichen, die Sexualität im Langzeitverlauf mittels Nomogrammen abzuschätzen und damit den Patienten bei der Wahl der Therapie zu helfen.

¹ Gy (RBE): Strahlendosis in Gy, korrigiert für die unterschiedliche relative biologische Wirksamkeit (RBE) der Partikeltherapie. Bei Protonen wird standardmäßig eine durchschnittliche RBE von 1,1 angenommen.

Originalpublikation Holtzman AL et al (2019) Patient-reported sexual survivorship following high-dose image-guided proton therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 134:204–210

✉ Prof. Dr. Mechthild Krause
mechthild.krause@uniklinikum-dresden.de

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland

Kommentar

Patienten, die eine Bestrahlung eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms erhalten, weisen sehr gute Überlebenszeiten auf [3]. Aufgrund dessen ist das Auftreten von Spättoxizitäten, beispielweise Verlust der sexuellen Funktionsfähigkeit, für die Lebensqualität der Patienten äußerst relevant und damit ausschlaggebend für den Therapieentscheid. Um betroffenen Männern bei der Wahl der Therapie zu helfen, wurde im Rahmen der hier kommentierten Studie ein einfaches Nomogramm erstellt, um die 5-Jahres-Erektionsfähigkeit nach hochdosierter Strahlentherapie mit Protonen vorherzusagen. Männer mit antihormoneller Therapie wurden von der Studie ausgeschlossen. Validiert wurden die Daten anhand einer kleinen Patientenkohorte ($n = 167$), die eine hypofraktionierte Bestrahlung mit Protonen erhielten [2]. Dies lässt Vermutungen zu, dass das Nomogramm auch bei dieser letztgenannten Patientengruppe angewandt werden kann bzw. möglicherweise relativ robust ist gegenüber Änderungen im Fraktionierungsschema. Dennoch gilt zu bedenken, dass die Vergleichsgruppe klein ist. Eine zusätzlich externe Validierung wäre im Rahmen weiterer Studien wünschenswert.

Da nur Patienten mit einer Protonenbestrahlung untersucht wurden, wäre ein Vergleich mit Patienten nach Photonenbestrahlung sowie vor allem nach Operation oder kombinierter Operation und nachfolgender Bestrahlung sehr interessant. Ein Nomogramm, das sowohl eine Abschätzung der erhaltenen Potenz nach Bestrahlung als auch nach Operation ermöglicht, wäre eine praktikable, einfache Methode, um die posttherapeutischen Nebenwirkungen vergleichbar abwägen zu können. Einen Unterschied in der Beeinflussung der Potenz würden wir zwischen einer Bestrahlung mit Photonen und mit Protonen nicht erwarten, da die Zielvolumina identisch sind.

In der PROSTQA-Studie wurden 2-Jahres-Potenzraten von 40 % für operierte, 58 % für bestrahlte und 63 % für Patienten mit einer Brachytherapie festgestellt [4]. Im Vergleich dazu zeigte sich in der Gesamtkohorte der hier vorgestellten Studie eine Rate von 51 % sowie bei den initial potenten Männern eine Rate von 68 %. Bei der Interpretation dieser guten Potenzraten gilt es zu beachten, dass es sich hierbei um ein gut selektiertes Patientenkollektiv handelt. Die potenten Männer waren im Mittel 64 Jahre und die impotenten 70 Jahre alt. Die univariate Analyse zeigte einen signifikanten Einfluss des Alters auf die Potenz der Männer. Dies konnte bereits in anderen Studien belegt werden [4]. Das junge Patientenalter sowie der Zugang zu einer Protonentherapie, welche zumindest im Herkunftsland der Studie in der Regel eher sozioökonomisch besser gestellten Patienten, denen meist eine gute medizinische Versorgung, z. B. auch mit Potenzmedikamenten, zur Verfügung steht,

könnten mögliche Einflussfaktoren für die guten Potenzraten sein.

Die univariate Analyse zeigt außerdem, dass eine erhaltene Potenz vor allem von Komorbiditäten (Herzerkrankungen, Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus) und einer prätherapeutisch erhaltenen Erektionsfähigkeit abhängt. Da mehrere Faktoren die Potenz signifikant beeinflussen, wäre an dieser Stelle eine multivariate Analyse aufschlussreich.

Interessanterweise konnte kein signifikanter Einfluss auf die Potenz durch tumorspezifische Faktoren (T-Stadium, Gleason-Score, PSA-Wert) sowie strahlentherapeutische Faktoren (Bestrahlungsdosis) festgestellt werden. Im Gegensatz dazu fand man in einer prospektiven, multizentrischen Studie [5, 6] einen Zusammenhang von Potenz und der eingestrahlten Dosis im Bulbus penis. Eine Dosis von über 52,5 Gy erhöhte die Impotenzraten signifikant. Erklärung für die differenten Ergebnisse könnte die applizierte Bestrahlungsdosis sein, da die mediane Dosis bei 14 Gy ($< 1-73$ Gy) lag und weniger als 2 % eine Dosis von 52,5 Gy am Bulbus penis erreichten.

Fazit

Die Studie umfasst die größte Kohorte zur sexuellen Funktion von Patienten, die eine Protonenbestrahlung der Prostata erhalten hatten. Das erstellte Nomogramm stellt eine einfache und schnelle Möglichkeit dar, die langfristig erhaltene Potenz nach Protonentherapie abzuschätzen. Um das Nomogramm in der Klinik anwenden zu können, wäre eine externe Validierung notwendig sowie die Berücksichtigung weiterer beeinflussender Faktoren.

Elisa Thomas, Tobias Hölscher, Mechthild Krause, Dresden

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt E. Thomas, T. Hölscher und M. Krause geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

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

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

Literatur

1. Holtzman AL et al (2019) Patient-reported sexual survivorship following high-dose image-guided proton therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 134:204–210
2. Henderson RH et al (2017) Five-year outcomes from a prospective trial of image-guided accelerated hypofractionated proton therapy for prostate cancer. *Acta Oncol* 56:963–970
3. Hamdy FC et al (2016) 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 375(15):1415–1424
4. Alemozaffar M et al (2011) Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *JAMA* 306:1205–1214
5. Roach M et al (2010) Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:S130–4
6. Roach M et al (2004) Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multiinstitutional, phase I/II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:1351–1356