



BRAF-mutierte metastasierte Melanome: Erste Daten zur langfristigen Wirksamkeit zielgerichteter Therapien

R. M. Hermann¹ · H. Christiansen²

Online publiziert: 15. August 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund und Fragestellung Eine mittlerweile gut etablierte Therapieoption bei nichtresektablen und metastasierten malignen Melanomen mit einer nachgewiesenen Mutation im BRAF-Gen (Isoform B des „rapidly accelerated fibrosarcoma“; V600E oder V600K) ist die zielgerichtete Therapie („targeted therapy“, TT) mit einer Inhibition des RAF-MEK-ERK-Signalwegs („mitogen activated protein kinase“, MAPK). Da diese Mutation das häufigste mutierte Onkogen beim malignen Melanom darstellt und in 50% dieser Tumoren nachweisbar ist, spielt sie therapeutisch eine überragende Rolle. Dabei ist die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibition („mitogen activated extracellular kinase“) effektiver als die BRAF-Inhibition allein. Durch die zusätzliche Gabe eines MEK-Inhibitors (Trametinib oder Cobimetinib) zu einem BRAF-Inhibitor (Dabrafenib oder Vemurafenib) soll eine frühe Resistenzentwicklung durch eine Reaktivierung der MAPK-Kaskade und eine paradoxe Aktivierung dieser Signalwege in gesunden Zellen ohne Mutation des BRAF-Gens vermieden werden. Klinisch führt die kombinierte Inhibition zu einer Erhöhung des Ansprechens (komplette und partielle Remissionen) von 51% auf ca. 65%, zu einer Verdoppelung der Dauer des Ansprechens, zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und zu einer Steigerung des Gesamtüberlebens („overall survival“, OS) ohne schwerwiegende Nebenwirkungen [1, 2]. Zwar zeigt diese Kombinations-TT beeindruckende Ansprechraten bei 2/3 der Patienten, doch war bislang unklar, wie viele Patienten die Thera-

pie langfristig tolerieren und gleichzeitig eine anhaltende Remission erfahren können. Die kommentierte Studie stellt erstmalig 5-Jahres-Daten (PFS und OS) an größeren Patientenkollektiven vor und untersucht prognostische Faktoren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund wichtig, dass mit der Immuntherapie (Blockade von PD-1 [programmed cell death 1] oder CTLA-4 [cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4]) eine zweite – bei Melanomen unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus – wirksame Therapieoption zur Verfügung steht. So wurden für die Kombinationsbehandlung aus PD-1 und CTLA-4-Checkpoint-Inhibitoren ein 4-Jahres-PFS von 37% und ein OS von 53% berichtet [3].

Studienziel und -design Aus den beiden prospektiv randomisierten Therapiestudien COMBI-d [1] und COMBI-v [2], welche eine Kombinations-TT mit Dabrafenib (150 mg 2-mal täglich) und Trametinib (2 mg täglich) gegen den damaligen Standard einer alleinigen BRAF-Inhibition mit entweder Dabrafenib [1] oder mit Vemurafenib [2] etablierten, wurden die Patienten in den experimentellen Armen langfristig nachbeobachtet und zusammengefasst analysiert. Die Studienmedikation wurde bis zum Progress oder Auftreten inakzeptabler Toxizität weitergeführt. Beide Studien rekrutierten zwischen 2012 und 2013 weltweit behandlungsnaive Patienten mit nichtresektablen oder primär metastasierten Melanomen mit BRAF-Mutationen. Die Kollektive sind gut vergleichbar, in beiden Studien betrug das mediane Alter ca. 55 Jahre. Knapp über die Hälfte der Patienten war männlich, fast 90% hatten eine V600E-Mutation, 33–40% eine initial erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH), ungefähr 75% zeigten eine viszerale Metastasierung und bei fast der Hälfte der Patienten waren mindestens 3 Organsysteme betroffen. In den ersten Analysen waren sehr ähnliche Ansprechraten für die Kombinations-TT mit 10–13% vollständigen Remissionen (CR) und 51–56% partiellen Remissionen (PR) gesehen worden [1, 2]. Die Verträglichkeit der Kombinations-TT war gut und vergleichbar mit der alleinigen BRAF-Inhibition. Wegen Toxizität brachen 9–13% die Therapie ab; bei 25–33% wurde eine Dosisreduktion und

Originalpublikation Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D et al (2019) Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Eng J Med* (online first). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059>

✉ Prof. Dr. med. R. M. Hermann
hermann@strahlentherapie-westerstede.com

¹ Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mozartstr. 30, 26655 Westerstede, Deutschland

² Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

bei 49–55% temporäre Therapieunterbrechung notwendig [1, 2]. Dabei wurde meist Dabrafenib bei Fieber temporär abgesetzt und nach 24h Fieberfreiheit wieder eingeleitet. Die häufigsten Nebenwirkungen der Kombinations-TT waren Fieber (53%), Übelkeit (35%), Diarrhoe (32%), Schüttelfrost (31%), Fatigue (29%), Kopfschmerzen (29%), Erbrechen (29%) und Hautausschlag (22%; [2]). Gutartige Hauttumoren (Papillome) waren selten im Vergleich zur alleinigen BRAF-Inhibition (2%). Plattenepithelkarzinome der Haut wurden nur bei 1% gefunden [2]. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die meisten Patienten mit Ipilimumab weiterbehandelt.

Ergebnisse Es wurden 563 Patienten (211 aus COMBI-d, 352 aus COMBI-v) mit einem medianen Follow-up von 22 Monaten nachbeobachtet. Bei Abschluss der Nachbeobachtung erhielten noch 9 bzw. 11% der Patienten die Studienmedikation. Nach Abbruch der Studienmedikation bekamen 53% der Patienten andere onkologische Behandlungen, insbesondere Immuntherapien. Das PFS betrug median 11,1 Monate und zeigte eine langfristige Plateaubildung bei ca. 20% nach 4 und 5 Jahren (5-Jahres-PFS 19 %). Bei Studienende nahmen noch 88% der langfristigen progressionsfreien Patienten die Studienmedikation ein. Das mediane OS betrug 25,9 Monate. Auch hier bildete sich nach 4 Jahren mit 37 % und nach 5 Jahren mit 34 % ein Plateau aus. In der multivariaten Analyse waren folgende Faktoren mit einem verlängerten PFS und einem verbesserten OS assoziiert: höheres Alter, weibliches Geschlecht, BRAF-V600E-Mutation, besserer Allgemeinzustand (AZ), normwertige initiale LDH und weniger als 3 befallene Organsysteme. So zeigten Patienten mit einem initial normalen LDH-Spiegel und gleichzeitig weniger als 3 befallenen Organsystemen ein 5-Jahres-PFS von 31% und ein OS von 55%. Eine CR erreichten 109 Patienten (fast 20 % aller Patienten). Diese war mit deutlich verbesserten Langzeitergebnissen und mit langanhaltender Progressionsfreiheit assoziiert (5-Jahres-OS 71 %, PFS 49 %). Das mediane Ansprechen bei CR betrug 36,7 Monate. Ein Therapieansprechen (CR und PR) zeigten 68% der Patienten. Vor dem Nachweis einer Progression brachen 23% der Patienten mit einer CR und PR die Studienmedikation ab. Ohne Medikation betrug dann die mediane Zeit bis zur Progression 3,7 Monate.

Schlussfolgerungen der Autoren Die First-line-Behandlung nichtresektabler oder metastasierter Melanome mit einer BRAF-V600E- oder -V600K-Mutation führt mit einer kombinierten BRAF- und MEK-Inhibition zu einem 5-Jahres-OS bei ca. 1/3 der Patienten.

Kommentar

Die Therapie des malignen Melanoms ist ein klinisch hochdynamisches Gebiet, in welchem in den letzten Jahren entscheidende therapeutische Durchbrüche gelungen sind. Noch Ende der 1990er Jahre erzielte eine Hochdosis-Interleukin-2-Behandlung bei primär metastasierten Patienten in ca. 16% ein Ansprechen (davon nur 6% vollständige Remissionen) und ein 5-Jahres-OS von maximal 18% [4]. Diese Raten konnten in den letzten Jahren kontinuierlich gesteigert werden. Bei BRAF-mutierten metastasierten Melanomen wurde zunächst die zielgerichtete Therapie mit BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib) etabliert. Aufgrund der schnellen Resistenzentwicklung zeigte sich die Kombination mit MEK-Inhibitoren als überlegen, ohne die Nebenwirkungen der Behandlung zu steigern [1, 2].

Parallel wurde die Immuntherapie mit Ipilimumab revolutioniert. Durch diesen monoklonalen Antikörper gegen CTLA-4 wurde ein OS nach 3 Jahren von 26% und nach 10 Jahren von 20% beschrieben [5]. Die Einführung der PD-1-Inhibition erwies sich mit einem 5-Jahres-OS von 34% als noch wirksamer [6]. Die derzeit besten Therapieergebnisse der Immuntherapie werden mit der Kombination beider Checkpoint-Inhibitoren erzielt. Für die Behandlung mit Ipilimumab und Nivolumab wurden in Check Mate 067 ein 4-Jahres-PFS von 37 % und ein OS von 53 % berichtet [3]. Das mediane PFS betrug 11,5 Monate [7]. Die häufigste Toxizität dieser Therapie bestand in Hautreaktionen (62%), die häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten fanden sich im Gastrointestinaltrakt (15%). Interessanterweise betrug das 3-Jahres-OS für die BRAF-mutierten Melanome in dieser Studie 68% bei einem PFS von 40% [7]. Damit liegen die Ergebnisse der kombinierten Immuntherapie numerisch oberhalb der Ergebnisse der Kombinations-TT aus den zitierten COMBI-Studien. Allerdings gibt es zurzeit noch keine Studiendaten, die BRAF-mutierte Patienten direkt zwischen der Kombinations-TT und der kombinierten Checkpoint-Inhibition randomisiert hätten. Die optimale Behandlungssequenz ist noch unbekannt, insbesondere da nach einer Resistenzentwicklung auf die Kombinations-TT die Immuntherapien weiterhin Wirksamkeit zeigen – und umgekehrt.

In der klinischen Praxis ist die primäre Behandlung der BRAF-mutierten nichtresektablen metastasierten Melanome sowohl mit der Kombinations-TT als auch mit der kombinierten Immun-Checkpoint-Inhibition möglich. Bei hohem Remissionsdruck aufgrund großer Tumorlast könnte bei vermeintlich schnellerem Ansprechen die Kombinations-TT bevorzugt werden. Allerdings liegen – wie oben schon ausgeführt – keine prospektiven Daten vor, die ein solches Vorgehen rechtfertigen würden. Nach der hier kommentierte Studie stellt dieses Kollektiv allerdings genau diejenigen Patienten dar, die nur mit einer kürzeren Dauer des

Ansprechens und recht früher Resistenzentwicklung auf die Kombinations-TT rechnen müssen. Insbesondere Patienten mit initial *niedrigerer* Tumorlast hatten eine gute Chance, eine CR unter der Kombinations-TT zu erfahren und zeigten ein 5-Jahres-PFS von fast 50% und ein OS von ca. 70%.

Deshalb ist die Weiterentwicklung der Kombinations-TT durch eine Kombination mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren sinnvoll. Ein Vorziehen der Immuntherapie in die Primärbehandlung zur Vertiefung und Verlängerung des Ansprechens auf die Kombinations-TT ist konzeptionell plausibel. Solche Ansätze werden derzeit prospektiv randomisiert geprüft, z.B. in COMBI-i ([8]; Ergänzung von Dabrafenib und Trametinib mit dem PD-1-Antikörper Spartalizumab) oder TRILOGY ([9]; Ergänzung von Vemurafenib und Cobimetinib mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab). Nach der Publikation dieser Studien sollte eine bessere Stratifizierung der Patienten und Sequenzierung der verschiedenen Therapieoptionen möglich werden.

Aus strahlentherapeutischem Blickwinkel sind mögliche radiosensibilisierende Effekte der BRAF- und MEK-Inhibitoren wichtig (Überblick in [10]). Insbesondere bei „Oligoprogression“, also einem beginnendem Wirkungsverlust der systemischen Behandlung, kann durch die Radiotherapie (RT) die Tumorkontrolle wiederhergestellt werden, ohne dass eine Umstellung der an den anderen Metastasenlokalisationen noch wirksamen Systemtherapie notwendig wäre. Durch simultane Applikation von BRAF-Inhibitoren und RT wird das Risiko einer Hauttoxizität Grad 3, aber auch einer generellen Verdickung (Cutis verticis gyrata) gesteigert [10]. Hinsichtlich anderer Organsysteme kann ein erhöhtes Risiko für viszerale Toxizität (Darmperforation, Leber- und Lungenblutungen) nicht ausgeschlossen werden. Deshalb wird von der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) eine Einnahmepause der Medikation mindestens 3 Tage vor bis 3 Tage nach fraktionierter RT und 1 Tag vor und 1 Tag nach stereotaktischer RT empfohlen. Weiterhin wird eine Einzeldosis <4 Gy angeraten [10].

Fazit

- Bei inoperablen metastasierten Melanomen mit nachgewiesener BRAF-Mutation führt die primäre Kombination von BRAF- und MEK-Inhibition mit Dabrafenib und Trametinib zu einem erstaunlichen medianen PFS von 11,1 Monaten, wobei ca. 20% nach 5 Jahren rezidivfrei bleiben. Das OS betrug nach 5 Jahren 34%.
- Ein bildgebendes Ansprechen auf die Therapie zeigten 68% der Patienten. Fast 20% erreichten eine cCR, die mit langanhaltender Progressionsfreiheit einherging (5-Jahres-PFS 49%, OS 71%).
- In der multivariaten Analyse zeigten v.a. Patienten mit geringerer Tumorlast (initial normalen LDH-Spie-

gel+ weniger als 3 befallene Organsysteme: 5-Jahres-PFS 31% und OS 55%) ein deutlich verlängertes PFS und verbessertes OS.

- Der Wert einer Sequenzierung dieser besprochenen Doppelblockade mit der wahrscheinlich mindestens so effektiven therapeutischen Alternative der doppelten Immun-Checkpoint-Blockade (PD-1 und CTLA-4) ist derzeit noch nicht geklärt.
- Aufgrund radiosensibilisierender Effekte wird bei der Bestrahlung von Patienten, die unter BRAF- und/oder MEK-Inhibition stehen, eine Einnahmepause der Medikation von mindestens 3 Tagen vor bis 3 Tage nach fraktionierter RT und 1 Tag vor und 1 Tag nach stereotaktischer RT empfohlen.

*Robert Michael Hermann, Westerstede, und
Hans Christiansen, Hannover*

Interessenkonflikt R.M. Hermann und H. Christiansen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al (2014) Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 371:1877–1888
2. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al (2015) Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 372:30–39
3. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al (2018) Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:1480–1492
4. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP et al (1999) High-dose recombinant Interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 17:2105–2116
5. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C et al (2015) Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 33:1889–1894
6. Hamid O, Robert C, Daud A et al (2019) Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 30:582–588
7. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al (2017) Overall survival with combined nivolumab and Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 377:1345–1356
8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02967692>. Zugegriffen: 11. Aug. 2019
9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908672>. Zugegriffen: 11. Aug. 2019
10. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB et al (2016) Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: consensus guidelines from the eastern cooperative oncology group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95:632–646



Relevanz stereotaktischer ablativer Strahlentherapie bei systemisch metastasierten Patienten

Carsten Nieder¹

Online publiziert: 13. August 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Fragestellung und Hintergrund Patienten mit einer metastasierten Tumorerkrankung können dank zahlreicher neuer Erkenntnisse über die Tumorbiologie und -immunologie sowie in den letzten Jahren neu zugelassener Medikamente oftmals erheblich besser therapiert werden als früher. Dennoch schreitet die Erkrankung unter vielen der aktuell verfügbaren systemischen Behandlungen irgendwann fort. Es ist mehrfach postuliert worden, dass eine zusätzliche Lokaltherapie aller bekannten Tumormanifestationen dieses Risiko der Progression günstig beeinflussen könnte, insbesondere wenn keine diffusen Mikrometastasen vorliegen und wenn nur wenige Makrometastasen detektierbar sind. Die Oligometastasierung als potenziell heilbares Stadium wurde in der vorliegenden prospektiven Studie, die eine stereotaktische ablative Strahlentherapie (SABR) untersuchte, wie folgt definiert: maximal 5 Metastasen (3 davon in einem Organ), kontrollierter Primärtumor [1].

Material und Methodik Es wurde eine internationale, randomisierte Multizenterstudie der Phase II mit dem Überleben als primärem Endpunkt durchgeführt. Einschlusskriterien waren guter Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group 0–1), definitive Behandlung des Primärtumors vor mindestens 3 Monaten und multidisziplinäre Beurteilung der Eignung für die Studie. Patienten mit 1–3 Hirnmetastasen ohne extrakranielle Metastasen konnten nicht eingeschlossen werden, ebenso wenig wie Patienten mit malignem Pleuraerguss. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:2 (33 Kontroll- und 66 SABR-Patienten, unter der Annahme eines um 6 Monate verlängerten medianen

Überlebens) und stratifiziert nach Anzahl der Metastasen (1–3 vs. 4–5 Metastasen). Die SABR-Fraktionierung war von der Lokalisation und Größe der Metastasen abhängig. Systemische Behandlungen wurden vor SABR für 4 Wochen pausiert, ansonsten konnten sie individuell angepasst zur Anwendung kommen. Neue Metastasen durften im Verlauf nach SABR wieder stereotaktisch bestrahlt werden. Im Kontrollarm war bei entsprechender klinischer Indikation auch eine konventionelle palliative Strahlentherapie erlaubt. Die Studie wurde nach vollständiger Rekrutierung im August 2016 geschlossen.

Ergebnisse Weniger als 10 % der Patienten in beiden Armen hatten 4–5 Metastasen. Im Kontrollarm war der häufigste Primärtumor im kolorektalen Bereich lokalisiert (27 %), im SABR-Arm in der Prostata (21 %). In beiden Armen waren die Metastasen häufig in der Lunge bzw. im Skelett lokalisiert (jeweils über 30 %). Das mediane Überleben im SABR-Arm betrug 41 Monate, verglichen mit 28 Monaten im Kontrollarm ($p=0,09$). Das mediane progressionsfreie Überleben wurde von 6 auf 12 Monate verbessert ($p=0,001$). Die Kontrollrate der initial bestehenden Metastasen war ebenfalls im SABR-Arm besser (75 % vs. 49 %; $p=0,001$). Allerdings wurden auch mehr Nebenwirkungen vom Grad 2 oder höher registriert (29 % vs. 9 %; $p=0,026$), wie z.B. Schmerzen, Dyspnoe oder Fatigue. Drei Patienten verstarben an SABR-reatierten Nebenwirkungen. Systemische Therapien wurden etwa gleich häufig eingeleitet (58 % im Kontrollarm, 52 % im SABR-Arm).

Schlussfolgerung der Autoren Eine stereotaktische Strahlentherapie verbesserte das Überleben in einem Umfang, der dem primären Studienendpunkt entsprach.

Originalpublikation Palma DA, Olson R, Harrow S et al (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* 393:2051–2058

✉ Prof. Dr. med. Carsten Nieder
carsten.nieder@nlsh.no

Kommentar

Die Studie wurde, anders als große Phase-III-Studien, nicht mit dem statistischen Signifikanzlevel von $\alpha=0,05$ geplant

¹ Dept. of Oncology and Palliative Medicine, Nordland Hospital Trust, P.O. Box 1480, 8092 Bodø, Norwegen

und erreichte ihren primären Endpunkt mit $p=0,09$. Das mediane Überleben wurde über die erwarteten, zusätzlichen 6 Monate hinaus verbessert. Dieser Effekt erscheint in Anbetracht der verbesserten Kontrollrate im SABR-Arm auch plausibel, wenn man davon ausgeht, dass eine echte Oligometastasierung vorlag, bei der das Progressionsmuster nicht durch neue Metastasen dominiert wird, die nur zum Zeitpunkt der Inklusion noch nicht erkennbar waren. Es erscheint möglich, dass die Patientenselektion in Zukunft noch verbessert werden kann, da sowohl die Bildgebung als auch die Entwicklung anderer Biomarker weiter fortschreiten [2, 3]. Die rechtzeitige Exklusion von Patienten mit Pseudo-Oligometastasierung wäre auch insofern wünschenswert, als die ablativ Therapie klinisch relevante Nebenwirkungen verursachen kann. Das eingeschlossene Patientenkollektiv war letztlich sehr heterogen und von Patienten mit 1–3 Metastasen dominiert. Details zur Intensität und Sequenz der systemischen Therapien konnten leider nicht ausgewertet werden. Außerdem haben sich die Konzepte seit dem Studienende im August 2016 bei einigen Primärtumoren schon wieder weiterentwickelt. Unter diesen Aspekten ist den Autoren zuzustimmen, die weitere und größere Studien für die häufigsten Primärtumoren und auch für Patienten mit mehr als 3 Metastasen anregen. Für das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom zeigen die Ergebnisse der randomisierten Phase-II-Studie von Gomez et al. in dieselbe Richtung, allerdings wurde die Verbesserung hier im Setting der Konsolidierung nach initialer systemischer Therapie erzielt [4]. Momentan stehen wir noch am Anfang einer vielversprechenden Entwicklung, die aber durch systematische Fortsetzung der begonnenen Forschungsprojekte noch viel zu einer Verbesserung der Patientenversorgung beitragen kann. In diesem Rahmen gibt es auch Bestrebungen, die erforderliche SABR-Dosis für unterschiedliche Metastasen und Histologien besser zu definieren [5].

Fazit

Die publizierten Daten stützen die schon seit längerem postulierten Hypothesen zur Wichtigkeit der Erkennung und optimalen Behandlung von oligometastasierten Malignomen. Im SABR-Arm der Studie waren die Resultate vielversprechend und die Tatsache, dass die Ergebnisse in der Zeitschrift *The Lancet* publiziert wurden, unterstreicht die Relevanz der aktuellen Entwicklung hin zur Integration ablativer Lokaltherapien in die multimodalen Konzepte bei systemisch metastasierten Patienten.

Carsten Nieder, Bodø, Norwegen

Interessenkonflikt C. Nieder gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Palma DA, Olson R, Harrow S et al (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* 393:2051–2058
2. Pitroda SP, Weichselbaum RR (2019) Integrated molecular and clinical staging defines the spectrum of metastatic cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0220-6>
3. Winkelmann MT, Clasen S, Pereira PL, Hoffmann R (2019) Local treatment of oligometastatic disease: current role. *Br J Radiol*:20180835. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180835>
4. 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* 37:1558–1565
5. Hoerner-Rieber J, Duma M, Blanck O et al (2017) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for pulmonary metastases from renal cell carcinoma—a multicenter analysis of the German working group “Stereotactic Radiotherapy”. *J Thorac Dis* 9:4512–4522



Stereotaktisch ablative Bestrahlung als Standardtechnik beim NSCLC im Stadium I bestätigt

Markus Hecht¹ · Rainer Fietkau¹

Online publiziert: 13. August 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund und Ziel Beim nicht-kleinzelligen Bronchi-alkarzinom (NSCLC) wird im Stadium I seit einigen Jahren die stereotaktische ablative Bestrahlung als Alternative zur Operation durchgeführt. Es gibt im Stadium I allerdings noch keinen Nachweis, dass die stereotaktische ablative Bestrahlung der herkömmlichen, normofraktionierten Bestrahlung gleichwertig oder sogar überlegen ist. In der CHISEL-Studie (TROG 09.02) sollten diese beiden Verfahren beim NSCLC im Stadium I verglichen werden. Hypothese der Studie war eine Überlegenheit der stereotaktischen Bestrahlung gegenüber der normofraktionierten Bestrahlung hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle.

Patienten und Methoden Einschlusskriterien für diese im *Lancet Oncology* veröffentlichte Phase-III-Studie waren Patienten mit einem histologisch gesicherten NSCLC im Stadium I (T1-T2a N0 M0). Das Staging basierte auf einer 18F-Fluorodesoxyglucose-(FDG-)Positronenemissionstomographie (PET). Alle Patienten waren entweder aus internistischen Gründen inoperabel oder hatten die Operation abgelehnt. Patienten mit zentral sitzenden Tumoren wurden nicht eingeschlossen. Im Prüfarm wurde eine Dosis von 54Gy in 3 Fraktionen mit stereotaktischer Technik appliziert. Tumoren mit weniger als 2cm Abstand zur Thoraxwand erhielten 48Gy in 4 Fraktionen. Die Dosis wurde auf den Referenzpunkt verschrieben; die 95 %-Isodose musste das Planungszielvolumen (PTV) zu 100 % umschließen. Die Bestrahlung erfolgte zweimal wöchentlich. Im Kontrollarm erfolgte die Bestrahlung

normofraktioniert mit Einzeldosen von 2Gy bis zu einer Gesamtdosis von 66Gy; alternativ konnte mit Einzeldosen von 2,5Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50Gy bestrahlt werden. Es erfolgte eine Randomisation 2:1 zugunsten der stereotaktischen Bestrahlung. Primärer Endpunkt war die lokale Tumorkontrolle gemäß RECIST 1.0 Kriterien.

Ergebnisse Zwischen Dezember 2009 und Juni 2015 wurden 101 Patienten in 14 Zentren in Australien/Neuseeland randomisiert. Es wurden 66 Patienten auf den Stereotaxie-Arm und 35 Patienten auf den konventionellen Arm randomisiert. Das mediane Follow-up betrug 2,6 Jahre im Stereotaxie-Arm und 2,1 Jahre im konventionellen Arm. Ein lokaler Tumorprogress wurde bei 14 der 66 Patienten im Stereotaxie-Arm (14 %) und 11 der 35 Patienten im konventionellen Arm diagnostiziert (31 %). Dieser Unterschied war hoch signifikant (Hazard Ratio [HR] 0,32; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,13–0,77; $p=0,0077$). Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren betrug für den Stereotaxie-Arm 77 % und den konventionellen Kontrollarm 59 %. Auch beim Gesamtüberleben war der Vorteil zugunsten der stereotaktischen Bestrahlung signifikant (HR 0,53; 95 %-KI 0,30–0,94; $p=0,027$). Relevante Nebenwirkungen im Stereotaxie-Arm waren eine Dyspnoe vom Grad 4 sowie sieben Grad-3-Nebenwirkungen. Im Kontrollarm traten nur zwei Grad-3-Nebenwirkungen auf.

Schlussfolgerung der Autoren Bei Patienten mit einem inoperablen, peripher gelegenen NSCLC im Stadium I ist die stereotaktische ablative Bestrahlung einer normofraktionierten Bestrahlung hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle überlegen. Die Rate an relevanten Nebenwirkungen wird durch die stereotaktische Bestrahlung nicht erhöht. Die stereotaktische ablative Bestrahlung sollte für diese Patienten die Therapie der Wahl sein.

Originalpublikation Ball D, Mai GT, Vinod S et al; TROG 09.02 CHISEL investigators (2019) Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer: a phase III, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 20:494–503

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

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

Kommentar

Die traditionelle Standardtherapie des NSCLC im Stadium I ist die Operation. Bei älteren Patienten oder Patienten mit pulmonalen oder kardialen Vorerkrankungen bzw. Einschränkungen hat jedoch die Operation ein hohes Risiko. Für diese Patienten stellt die stereotaktische ablative Bestrahlung eine nebenwirkungsarme Therapieoption mit hohen lokalen Tumorkontrollraten von etwa 90 % dar [1]. Solche Tumorkontrollraten wurden bisher bei der herkömmlichen normofraktionierten Bestrahlung nicht beobachtet. Ein direkter Vergleich von stereotaktischer ablativer Bestrahlung und konventioneller fraktionierter Bestrahlung wurde beim NSCLC im Stadium I bisher nur in der skandinavischen SPACE-Studie durchgeführt [2]. In der SPACE-Studie wurde die stereotaktische Bestrahlung mit 66 Gy in 3 Fraktionen innerhalb einer Woche durchgeführt. Die Dosis am Rand des PTV betrug allerdings nur 3×15 Gy (68 %-Isodose). Im Kontrollarm wurden 70 Gy konventionell fraktioniert über 7 Wochen appliziert. Es wurden 102 Patienten randomisiert. Die SPACE-Studie hatte eine auffällige niedrige lokale Tumorkontrollrate im Stereotaxie-Arm von nur 70 % verglichen mit 59 % im konventionellen Arm. Hinsichtlich progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Weitere möglicherweise entscheidende Schwächen der SPACE-Studie sind das Fehlen der histologischen Sicherung bei einem Drittel der Patienten sowie des FDG-PET ebenfalls bei einem Drittel der Patienten. Zudem war der Allgemeinzustand bei einem Viertel der Patienten deutlich reduziert (ECOG 2).

Im Gegensatz dazu erfolgte bei der CHISEL-Studie eine aufwendige Qualitätskontrolle: Beim Patienteneinschluss war die histologische Sicherung obligat und alle Patienten erhielten ein FDG-PET. Hinsichtlich des Allgemeinzustands durften nur Patienten mit ECOG 0–1 eingeschlossen werden. Der Einschluss zentraler Tumoren war nicht möglich. Die Tumoren mussten mindestens 1 cm vom Mediastinum und 2 cm von der Bifurkation bzw. dem Lappenbronchus entfernt sein, um die Stereotaxie sicher durchführen zu können [3]. Zudem erfolgte eine aufwendige Qualitätskontrolle sämtlicher Schritte der Strahlentherapie.

Bevor sich ein Studienzentrum an der Studie beteiligen konnte, musste eine stereotaktische Bestrahlung an einem sich bewegenden Lungenphantom erfolgreich bestanden werden. Für die Bestrahlungsplanung war eine vierdimensionale Computertomographie (4D-CT) vorgeschrieben. Alle individuellen Bestrahlungspläne mussten vor Behandlungsbeginn zentral begutachtet und freigegeben werden. Auch im Nachsorgezeitraum wurde Qualitätsmanagement betrieben. Um z. B. eine radiogene Fibrose nicht fälschlicherweise als Progress zu interpretieren, war eine

Bestätigung entweder durch FDG-PET oder histologische Sicherung erforderlich. Wenn dies nicht möglich war, erfolgte eine unabhängige Beurteilung durch einen zweiten Radiologen. Zusammenfassend wurden alle denkbaren Möglichkeiten der Qualitätskontrolle genutzt, um qualitativ hochwertige Daten zu generieren.

In CHISEL wurde eine ähnliche Patientenzahl (101 Patienten) wie in der SPACE-Studie randomisiert. Die Patientengruppen waren hinsichtlich Raucherstatus und Tumorstadium (T-Kategorie) ausgeglichen. Im Stereotaxie-Arm waren tendenziell mehr Adenokarzinome (48 % vs. 40 %) und weniger Plattenepithelkarzinome (33 % vs. 46 %). Wie oben erwähnt, war die Studie sowohl hinsichtlich des primären Endpunkts (lokale Tumorkontrolle) als auch des sekundären Endpunkts (Gesamtüberleben) positiv. Durch die HR von 0,32 wird klar, dass das Risiko eines lokalen Tumorprogresses durch die stereotaktische Bestrahlung auf ein Drittel – verglichen mit der konventionellen Fraktionierung – abgesenkt werden kann. So konnte die Studie trotz der relativ geringen Patientenzahl hoch signifikante Ergebnisse liefern.

Im Gegensatz zur SPACE-Studie zeigt die CHISEL-Studie auch einen Überlebensvorteil zugunsten der stereotaktischen Bestrahlung. Ein Schwachpunkt der CHISEL-Studie ist allerdings, dass im konventionellen Arm neben dem Bestrahlungsschema 2 Gy bis 66 Gy auch das Schema 2,5 Gy bis 50 Gy möglich war. Der Vergleich der Enddosis von 66 Gy (23 Patienten) mit 50 Gy (10 Patienten) in einer Analyse post hoc ergibt eine möglicherweise bessere lokale Kontrolle im 66 Gy-Arm (HR 0,78; 95 %-KI 0,17–3,68; $p=0,76$). Hinsichtlich der Nebenwirkungsrate ergaben sich aber keine relevanten Unterschiede in beiden Patientengruppen. Die Analysen zur Lebensqualität mit dem QLQ-C30-Fragebogen erbrachten auch keine signifikanten Unterschiede.

Nebenbei zeigt die CHISEL-Studie auch, dass durch ein konsequentes Staging mit FDG-PET isolierte regionäre Rezidive minimiert werden können. Dieser Punkt ist insbesondere beim Vergleich mit der Operation wichtig, da bei dieser ja eine Lymphknotendissektion erfolgt. Isolierte regionäre Rezidive traten so in der Studie lediglich bei 3 Patienten im Gesamtkollektiv auf (3 %). Aufgrund dieser niedrigen regionären Rezidivrate scheint die Behandlung der mediastinalen Lymphknoten im Stadium I verzichtbar zu sein.

Fazit

Die Daten der CHISEL-Studie stützen die gepoolte Analyse der prospektiven Studien STARS und ROSEL, in denen die stereotaktische Bestrahlung mit den Ergebnissen der Operation vergleichbar effektiv ist, bei insgesamt aber geringerer Toxizität [4]. Wegen ihrer hohen Qualität liefert

die Studie trotz relativ geringer Patientenzahl eine klare Evidenz für die Überlegenheit einer stereotaktisch ablativen Bestrahlung gegenüber einer konventionell fraktionierten Bestrahlung beim NSCLC im Stadium I. Die verbesserte lokale Tumorkontrolle überträgt sich auch in ein verbessertes Gesamtüberleben. Auch wenn die stereotaktische Bestrahlungstechnik beim NSCLC im Stadium I bereits in vielen Zentren als Standard eingeführt ist, liefert diese Studie nochmals die Evidenz für die Überlegenheit dieses Verfahrens.

Markus Hecht und Rainer Fietkau, Erlangen

Interessenkonflikt M. Hecht und R. Fietkau geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al (2010) Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 303:1070–1076
2. Nyman J, Hallqvist A, Lund JA et al (2016) SPACE—a randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiother Oncol* 121:1–8
3. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C et al (2006) Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 24:4833–4839
4. Chang JY, Senan S, Paul MA et al (2015) Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 16:630–637

Hier steht eine Anzeige.

