



Zeitliche Abfolge der Androgendeprivation und externen Strahlenbehandlung beim lokal begrenzten Prostatakarzinom: eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie

Carsten Nieder¹

Online publiziert: 7. Juni 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Fragestellung und Hintergrund Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, die unter Berücksichtigung ihrer Begleiterkrankungen und Lebenserwartung von einer kurativen Therapie profitieren dürften, können unter verschiedenen Optionen wählen, wobei in der multidisziplinären Beratung z. B. eine dosiseskalierte externe Strahlenbehandlung zu diskutieren ist. Wie von der Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) unter Berücksichtigung internationaler Richtlinien kürzlich berichtet wurde, kann abhängig von der Risikostratifizierung eine Kombination aus Androgendeprivationstherapie (ADT) und externer Strahlenbehandlung indiziert sein [1]. In einer aktuellen kanadischen Studie wurden zwei unterschiedliche Strategien bzw. Sequenzen der kurz dauernden ADT (6 Monate) verglichen, jeweils kombiniert mit einer dosiseskalierten Strahlenbehandlung [2].

Material und Methodik Es wurde eine zweiarmige randomisierte Phase-III-Studie durchgeführt. Einschlusskriterien waren: Gleason-Score ≤ 7 , klinisches Tumorstadium T1b–T3a, prostataspezifisches Antigen (PSA) im Serum < 30 ng/ml. Ausschlusskriterien: niedriges Risiko (Gleason-Score ≤ 6 , T1–T2a, PSA ≤ 10 ng/ml), Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Es wurde keine Positronenemissionstomographie (PET) als Grundlage für das Staging durchgeführt. Stratifiziert wurde nach dem Gleason-Score, T-Stadium und PSA-Wert. In einem Arm (A) bestand die Behandlung aus 4 Monaten neoadjuvanter ADT, gefolgt von simultaner

ADT und Strahlenbehandlung. Im Vergleichsarm (B) mit früher Strahlenbehandlung wurde die ADT nach der simultanen Therapiephase weitergeführt, sodass auch hier für insgesamt 6 Monate behandelt wurde. Die ADT bestand aus Goserelindepotinjektionen und Bicalutamidtabletten (50 mg tägliche Dosis). Die Strahlenbehandlung erfolgte in 3-D-konformaler Technik (bildgeführt mit wöchentlicher Kontrolle, 76 Gy in 38 Fraktionen, davon 28 Fraktionen, bei denen die proximalen 10 mm der Samenblasen inkludiert waren). Als primärer Endpunkt wurde das biochemisch gesicherte rezidivfreie Überleben (BRFS; Phoenix-Definition) gewählt. Im unterlegenen Arm wurde ein 5-Jahres-BRFS von 65 % angenommen. Es konnte eine Differenz von 15 % detektiert werden (90 % Power, 2-seitiges $\alpha = 5$ %).

Ergebnisse Zwischen 2002 und 2012 wurden 432 Patienten eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 71 bzw. 69 Jahre. Ein Gleason-Score von 7 lag bei 77 % der Patienten in beiden Armen vor. Fast alle Patienten gehörten zur intermediären Risikogruppe (96,3 bzw. 94,5 %). Die mediane ADT-Dauer lag in beiden Armen bei 5,6 Monaten. Die mediane Nachbeobachtungszeit der überlebenden Patienten betrug 146 Monate. Im konkomitanten Arm B war das BRFS besser (10-Jahres-Rate 87,4 % im Vergleich zu 80,5 %; multivariate Hazard Ratio [HR] 0,62 bei einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,38 bis 1,01; $p = 0,06$). Das 10-Jahres-Gesamtüberleben betrug 76,4 % bzw. 73,7 % (HR 1,04; $p = 0,83$). Es gab auch keine signifikanten Unterschiede bezüglich anderer Endpunkte (Überleben ohne Lokalrezidiv bzw. ohne Metastasen, Nebenwirkungen). Die tumorspezifische Letalität war sehr gering (2 % nach 10 Jahren).

Schlussfolgerung der Autoren Es wurden bezüglich des primären und der sekundären Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden, sodass sowohl die neoadjuvante und konkomitante ADT (Arm A) als auch die konkomitante und adjuvante ADT (Arm B) als akzeptabler Therapiestandard angesehen werden kann.

Originalpublikation Malone S, Roy S, Eapen L, Choan E et al (2019) Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy with External-Beam Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 38:593–601

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

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

Kommentar

Die kanadische Studie wurde mit einer langen Nachbeobachtungszeit publiziert, wobei die Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven auch 15-Jahres-Ergebnisse inkludieren. Beide Arme hatten ein deutlich besseres BRFS als man bei der Planung 2002 angenommen hatte. Und dadurch wurden leider nicht genug Patienten randomisiert, wie es zum Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds notwendig gewesen wäre. Natürlich hatten sich in diesem langen Zeitraum auch Änderungen der Strahlenbehandlungstechnik ergeben (höhere Präzision, bessere Schonung der Risikoorgane, andere Optionen der Fraktionierung; [3, 4]). Weiterhin ist zu erwähnen, dass die besprochene Studie fast ausschließlich Patienten mit intermediärem Risiko inkludierte, eine Gruppe also, die aktuell häufig differenzierter betrachtet wird (günstiges bzw. ungünstiges intermediäres Risiko [1]). Da die ADT bekanntermaßen auch unerwünschte Nebenwirkungen mit sich bringt, gibt es Bestrebungen, sie individualisierter als bisher einzusetzen (4–6 Monate, zum Teil auch alleinige Strahlenbehandlung). Am anderen Ende des Spektrums wird eine Intensivierung der endokrinen Therapie untersucht (neuere Substanzen, die aus der Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms kommen) oder eine Kombination mit klassischer Chemotherapie. In diesen Subgruppen würde man auch auf die Bedeutung des PET-Stagings hinweisen, die gerade in einer randomisierten und hochrangig publizierten Studie (*The Lancet*) bestätigt werden konnte [5]. Bei den Patienten der hier diskutierten kanadischen Studie stellt das Staging allerdings kein wesentliches Problem dar. Im Vergleich zu anderen Studien, z. B. CHHiP [6], ist die Fallzahl relativ niedrig. Es wird in der Publikation auch nicht darauf eingegangen, ob die neoadjuvante ADT zu einer Verkleinerung des Zielvolumens geführt hat. Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Armen vergleichbar, allerdings bietet die konformale 3-D-Technik weniger Möglichkeiten der Rektumschonung als modernere Verfahren, falls es denn eine relevante Verkleinerung der Prostata im neoadjuvanten Arm gegeben hat.

Fazit

Die Studie bestätigt die guten Resultate nach kombinierter Behandlung mit einem 10-Jahres-BRFS von mindestens 80 % und einer tumorspezifischen Letalität von 2 %. Dabei kann sowohl die neoadjuvante und konkomitante ADT (Arm A) als auch die konkomitante und adjuvante ADT (Arm B) als akzeptable Therapiestrategie angesehen werden. Eine Publikation von Daten zur Lebensqualität ist in Aussicht gestellt. Die bisherigen Daten erlauben eine flexible Terminierung der Strahlentherapie, z. B. für Patienten, die einer Kollision mit anderen unaufschiebbaren Verpflichtungen ausweichen möchten.

Carsten Nieder, Bodø/Norwegen

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

Literatur

1. Beck M, Böhmer D, Aebersold DM et al (2020) Role of combined radiation and androgen deprivation therapy in intermediate-risk prostate cancer: Statement from the DEGRO working group on prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 196:109–116
2. Malone S, Roy S, Eapen L et al (2020) Sequencing of androgen-deprivation therapy with external-beam radiotherapy in localized prostate cancer: a phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 38:593–601
3. Martin JM, Supiot S, Keall PJ et al (2018) Moderately hypofractionated prostate external-beam radiotherapy: an emerging standard. *Br J Radiol* 91:20170807
4. Tree AC, Dearnaley DP (2020) Seven or less fractions is not the standard of care for intermediate-risk prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 32:175–180
5. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ et al (2020) Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multi-centre study. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7)
6. 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



Induktionschemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin, gefolgt von Radiochemotherapie bei Nasopharynxkarzinomen

Moritz Luttke¹ · Richard Späth¹ · Sebastian Marschner¹ · Franziska Walter¹

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

Ziel der Arbeit Phase-2-Studien zeigten vielversprechende Ergebnisse zur Wirksamkeit einer Induktionschemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinomen. Die vorliegende Analyse untersucht daher den Einsatz dieser Induktionschemotherapie, gefolgt von einer anschließenden konkomitanten Radiochemotherapie, die als alleinige Behandlung den aktuellen Therapiestandard darstellt.

Patienten und Methode In dieser multizentrischen Phase-3-Studie wurden Patienten mit histologisch gesicherten, lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinomen eingeschlossen. Die Patienten wurden 1:1 in die Standard- und die Interventionsgruppe randomisiert. Die Interventionsgruppe erhielt 3 Zyklen Induktionschemotherapie mit Gemcitabin (1 g/m² KOF (Körperoberfläche), Tage 1 und 8) und Cisplatin (80 mg/m² KOF Tag 1) q3w, gefolgt von einer Radiochemotherapie (RCT) mit Cisplatin (Cisplatin 100 mg/m² KOF q3w) in IMRT-Technik. Die Patienten in der Standardgruppe wurden einer alleinigen RCT unterzogen. Primärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben (RFS), das Gesamtüberleben (OS) wurde als sekundärer Endpunkt erhoben.

Ergebnisse In oben genannte Analyse gingen insgesamt 480 Patienten ein (242 Patienten in der Interventionsgruppe, 238 Patienten in der Standardgruppe). Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 42,7 Monaten zeigte sich das RFS nach 3 Jahren mit 85,3 % in der Gruppe mit Induktionschemotherapie und 76,5 % in der Standardgruppe.

pe. Das OS nach 3 Jahren lag bei 94,6 % bzw. 90,3 %. Insgesamt 96,7 % der Patienten erhielten 3 Zyklen der Induktionschemotherapie. Bei 75,7 % von ihnen traten nach der Induktionschemotherapie akute Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 auf, bei 55,7 % in der Standardgruppe. Insbesondere die Raten an schwerer Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Übelkeit oder Erbrechen waren nach der Induktionschemotherapie erheblich. Das Auftreten von Grad-3-/4-Spättoxizitäten betrug 9,2 % in der Induktionschemotherapiegruppe bzw. 11,4 % in der Gruppe mit Standardtherapie.

Schlussfolgerung der Autoren Der zusätzliche Einsatz der beschriebenen Induktionschemotherapie, gefolgt von einer standardmäßigen RCT verbessert das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant im Vergleich zur alleinigen RCT bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinomen.

Kommentar

Die simultane Radiochemotherapie (RCT) ist Therapie der Wahl zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nasopharynxkarzinom. Durch die Hinzunahme einer platinbasierten Chemotherapie zur Radiotherapie konnte eine relevante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (RFS) und des Gesamtüberlebens (OS) erzielt werden [1, 2]. In einer großen Metaanalyse aus dem Jahr 2015 mit 19 randomisierten Studien und insgesamt 4806 Patienten zeigte sich eine Verbesserung des 5-Jahres-Überleben um 6,3 % [3]. Trotz Etablierung der kombinierten RCT und der Verbesserung der Bestrahlungstechniken durch Einführung der IMRT kam es bei knapp 1/4 der Patienten zur Fernmetastasierung nach 5 Jahren [4].

Es stellte sich somit die Frage, ob für die Gruppe der Patienten mit hohem Risiko eine weitere Intensivierung der Therapie zu einer Verbesserung des onkologischen Outcomes führen kann. Verschiedene Konzepte zur Intensivierung von adjuvanter und/oder neoadjuvanter Chemothera-

Originalpublikation Zhang Y, Chen L, Hu GQ et al (2019) Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 381(12):1124–1135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905287>.

✉ Moritz Luttke
moritz.luttke@med.uni-muenchen.de

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München, Marchioninistraße 15, 81377 München, Deutschland

pie werden diskutiert, zumal die neoadjuvante Chemotherapie den Vorteil einer guten Compliance hat [5].

Die verfügbare Literatur zur neoadjuvanten Chemotherapie beinhaltet mehrere multizentrische Phase-3-Studien, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen. TPF (Cisplatin, 5-Fluorouracil und Docetaxel) als Indikationschemotherapie ist gut untersucht. In einer in *Lancet* 2016 publizierten Phase-3-Studie von Sun et al. [6] mit 476 Patienten konnten durch den Einsatz von neoadjuvanter TPF ein signifikant besseres Gesamtüberleben nach 3 Jahren (92 % vs. 86 %) und eine verbesserte distante Kontrolle nach 3 Jahren (11 % vs. 18 %) erreicht werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Li et al. [7] 2019 mit 480 Patienten. Beide Studien zeigten jedoch erhebliche Grad-3-/4-Akuttoxizitäten (Sun et al. [6] 73,0 %; Li et al. [7] 72,8 %). In der EORTC 24971/TAX 323 zeigte der Einsatz von TPF als Induktionschemotherapie zwar ein längeres OS und rezidivfreies Überleben, jedoch traten Grad-5-Toxizitäten (5,5 %) auf [8]. Die niederländische CONDOR-Studie untersuchte TPF als neoadjuvante Chemotherapie vor konventioneller RCT oder kombinierter, akzelerierter Radiotherapie mit Cisplatin. Diese Studie wurde vorzeitig beendet, da aufgrund der Akuttoxizität nur 32 % der Patienten die verschriebene Dosis von Cisplatin im Rahmen der anschließenden RCT erhalten konnten [9].

Wegen der insgesamt schlechten Verträglichkeit von TPF untersuchte man alternative Chemotherapieprotokolle wie Cisplatin und Gemcitabin. Eine Phase-2-Studie mit 2 Zyklen reduzierter Cisplatinosis (25 mg/m² Tage 1–3) und Gemcitabin (1000 mg/m², Tage 1, 8 q3w) zeigte nach 3 Jahren eine niedrigere Rate an Grad-3-/4-Toxizitäten, eine lokoregionäre Kontrollrate von 94,9 %, ein metastasenfreies Überleben von 86,2 % und ein Gesamtüberleben von 87,7 % [10]. Im direkten Vergleich von TPF mit Gemcitabin/Cisplatin trat eine schwere Leukopenie, als häufigste Grad-3-/4-Toxizität, signifikant häufiger in der TPF-Gruppe auf (28,7 % vs. 11,3 %) bei vergleichbarem onkologischem Outcome [11].

In der hier vorliegenden Studie von Zhang et al. ist eine hohe Therapiecompliance beschrieben. Insgesamt konnten nur 8 Patienten (3,3 %) nicht die verschriebenen 3 Zyklen Induktionschemotherapie erhalten, und 31 Patienten erhielten die Induktionschemotherapie nur mit reduzierter Dosis. Im Anschluss konnte bei 97,9 % eine simultane RCT durchgeführt werden, jedoch nur 63 von 239 (26,4 %) der Patienten erhielten in der Interventionsgruppe die geplante kumulative Dosis von 540 mg/m² Cisplatin. Auch in der Standardgruppe gab es deutliche Abweichungen, denn nur 74,7 % der Patienten erhielten die vorgesehenen 3 Zyklen konkomitanter Chemotherapie. Insgesamt 79,9 % der Patienten, die in die Interventionsgruppe, bzw. 95,8 % der Patienten, die in die Standardgruppe randomisiert wurden, erhielten mindestens 200 mg/m² Cisplatin konkomitant zur

Bestrahlung. Das RFS nach 3 Jahren betrug 85,3 % und war damit vergleichbar zur Induktion mit TPF bei Sun et al. [6].

Fazit

Im Hinblick auf das onkologische Outcome erscheint eine Therapieintensivierung mit einer Induktionschemotherapie vor der konkomitanten RCT bei Patienten mit Nasopharynxkarzinomen sinnvoll. Gegenargumente sind die hohe Toxizität dieses Konzepts und die damit verbundene Einschränkung der Patientencompliance wegen der hohen Toxizität. Die vorliegende multizentrische Phase-3-Studie von Zhang et al. zeigt allerdings bei einem asiatischen Patientenkollektiv ein deutlich günstigeres Toxizitätsprofil als mit der TPF-Induktionstherapie.

Moritz Luttke, Richard Späth, Sebastian Marschner und Franziska Walter, München

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M. Luttke, R. Späth, S. Marschner und F. Walter 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. Al-Sarraf M et al (1998) Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 16(4):1310–1317
2. Wee CW et al (2015) Locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy plus concurrent weekly cisplatin with or without neoadjuvant chemotherapy. *Radiat Oncol J* 33(2):98–108
3. Blanchard P et al (2015) Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 16(6):645–655
4. Lee AW et al (2014) Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer—success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era. *Radiother Oncol* 110(3):377–384
5. Lin JC et al (2003) Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma.

- ma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 21(4):631–637
6. Sun Y et al (2016) Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17(11):1509–1520
 7. Li WF et al (2019) Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of phase 3 randomized controlled trial. *Int J Cancer* 145(1):295–305
 8. Vermorken JB et al (2007) Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357(17):1695–1704
 9. Driessen CM et al (2016) Induction chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil followed by randomization to two cisplatin-based concomitant chemoradiotherapy schedules in patients with locally advanced head and neck cancer (CONDOR study) (Dutch Head and Neck Society 08-01): A randomized phase II study. *Eur J Cancer* 52:77–84
 10. He X et al (2012) Experience with combination of cisplatin plus gemcitabine chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269(3):1027–1033
 11. Zhu J et al (2019) Comparison of GP and TPF induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 97:37–43



Zielvolumenreduktion durch ¹⁸F-FDG-PET/CT-basierte „involved field“ Bestrahlung beim fortgeschrittenen NSCLC möglicherweise neuer Standard: Ergebnisse der PET-Plan-Studie

Denise Bernhardt¹ · Stephanie E. Combs²

Online publiziert: 6. Juni 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Hintergrund Die Entwicklungen sowie die Verfügbarkeit von Untersuchungen im Bereich der molekularen Bildgebung eröffnen nicht nur in der Diagnostik, sondern auch in der Therapie von onkologischen Erkrankungen neue Möglichkeiten. Ziel der PET-Plan-Studie von Nestle et al. [1] war es, erstmals zu prüfen, ob eine Reduktion des Zielvolumens (ZV) mit Unterstützung einer ¹⁸F-Fluor-Deoxyglukose(¹⁸F-FDG)-PET-Bildgebung machbar und zuverlässig ist im Vergleich mit einer konventionell geplanten Radiochemotherapie (RCT) des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) inklusive einer elektiven Lymphknotenbestrahlung.

Patienten und Methoden Die prospektive, randomisierte und multizentrische Studie PET-Plan (ARO-2009-09) rekrutierte an 24 deutschen, österreichischen und Schweizer Kliniken zwischen 2009 und 2016 insgesamt 311 noch nicht behandelte Patienten >18 Jahre mit einem inoperablen, lokal fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine RCT indiziert war (ECOG-Status <3). Es wurden 205/311 Patienten zur ZV-Definition 1:1 auf 2 Gruppen randomisiert:

Originalpublikation Nestle U, Schimek-Jasch T, Kremp ST et al (2020) Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 21:581–592. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30013-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30013-9)

✉ Dr. med. Denise Bernhardt
denise.bernhardt@mri.tum.de

Univ. Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs
stephanie.combs@tum.de

¹ Medizinische Fakultät, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), Ismaninger Straße 22, 81675 München, Deutschland

² Institut für Strahlenmedizin (IRM), Helmholtz Zentrum München, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Oberschleißheim, Deutschland

¹⁸F-FDG-PET plus CT-basiertes Zielvolumen mit elektiver nodaler Bestrahlung (ENRT [„conventional target group“]) oder ZV-Definition mit ¹⁸F-FDG-PET allein („¹⁸F-FDG-PET-based target group“). In beiden Gruppen erfolgte eine dosisesskalierte, platinbasierte simultane RCT mit 2 Gy ED bis 60–74 Gy. Die Dosisverschreibung erfolgte individuell anhand definierter Normalgewebs-Constraints (Konzept der isotoxischen Radiotherapie). Die Studie verwendete ein Nichtunterlegenheitsdesign. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum lokoregionären Progress ab Randomisierung in der Annahme, dass die ¹⁸F-FDG-PET-basierte Planung der konventionellen Planung nicht unterlegen ist. Das Kollektiv, bei dem die Vorgehensweise per Protokoll erfolgte, wurde in die Primäranalyse aufgenommen. Das „Safety-Kollektiv“ enthielt alle Patienten, die irgendeine studienspezifische Behandlung erhielten.

Ergebnisse Es wurden 205 von 311 Patienten auf die „conventional target group“ ($n=99$) und die „¹⁸F-FDG PET-based target group“ ($n=106$; die „intention to treat group“) randomisiert. 172 Patienten wurden per Protokoll behandelt (84 Patienten in der „conventional target group“ und 88 in der „¹⁸F-FDG PET-based target group“). Nach einem medianen Follow-up von 29 Monaten zeigte sich in der „¹⁸F-FDG PET-based target group“ keine Unterlegenheit hinsichtlich des Risikos einer lokoregionären Progression gegenüber der per Protokoll behandelten Patienten in der „conventional target group“ (14 % [95 %-KI: 5–21] vs. 29 % [17–38] nach 1 Jahr; HR: 0,57 [95 %-KI: 0,30–1,06]). Gleiches zeigte sich in der „intention to treat group“ (17 % [95 %-KI: 9–24] vs. 30 % [20–39] nach 1 Jahr; HR: 0,64 [95 %-KI: 0,37–1,10]). Damit war die lokoregionäre Progressionsrate in der experimentellen Gruppe um fast die Hälfte niedriger als in der „conventional target group“.

Die häufigsten Nebenwirkungen mit einem Grad ≥ 3 waren die Ösophagitis bzw. die Dysphagie bei 16 von 99 Patienten [16 %] in der konventionellen Gruppe vs. 17 von 105 Patienten [16 %] in der „¹⁸F-FDG-PET-based target group“.

Die häufigsten Spättoxizitäten waren lungenassoziiert (12 [12%] vs. 11 [10%]), 20 Todesfälle waren potenziell therapiebedingt (7 vs. 13).

Es gab keinen Unterschied im Gesamtüberleben oder progressionsfreien Überleben in den beiden Hauptgruppen. Dabei war die mittlere Dosis signifikant höher in der „¹⁸F-FDG PET-based target group“ (67,3 Gy [SD 5,2] vs. 65,3 Gy [5,3]). Dosierungen >68 Gy konnten häufiger in der volumenrestriktiven „¹⁸F-FDG PET-based target group“ erreicht werden (41 [47%] von 88 Patienten vs. 28 [33%] von 84 Patienten).

Schlussfolgerung der Autoren Eine PET-basierte Reduktion des strahlentherapeutischen Zielvolumens ist beim lokal fortgeschrittenen NSCLC machbar und im Ergebnis einer konventionellen Therapieplanung nicht unterlegen. Dabei kann eine ¹⁸F-FDG-PET-basierte Volumenreduktion der Zielvolumina im Sinne einer „involved field radiation therapy“ (IFRT) die lokale Kontrolle verbessern, ohne die Toxizität zu erhöhen. Die in der PET-Plan-Studie definierte, volumenreduzierte Konturierung könnte damit der neue „standard of care“ (Therapiestandard) bei der RCT des fortgeschrittenen NSCLC werden.

Kommentar

Die im *Lancet Oncology* publizierte Studie von Nestle et al. [1] zeigte, dass mit einer ¹⁸F-FDG-PET-basierten Konturierung und Zielvolumendefinition eine Volumenreduktion ohne Unterlegenheit bei der lokoregionären Kontrolle im Vergleich zu einer großvolumigeren, elektiven Lymphknotenbestrahlung (ENRT) möglich ist. Dieses Vorgehen ermöglicht auch eine moderate Dosisescalation ohne Anstieg der Toxizität, bei einer Halbierung der lokalen Progressionsrate (14 vs. 29%). Selbst dann, wenn es formal wegen des Nichtunterlegenheitsdesigns nicht angebracht ist, eine Überlegenheit der volumenreduzierten ¹⁸F-FDG-PET-Planung zu zeigen, ist diese Studie doch als „practice confirming“ für die IFRT anzusehen [2, 3].

Bisherige Studien zeigten bereits, dass die IFRT bei der elektiven nodalen Bestrahlung beim NSCLC bevorzugt werden sollte, da mit der IFRT vermutlich kein erhöhtes Risiko für einen lokalen „relaps“ besteht, aber das Risiko für therapieassoziierte Nebenwirkungen reduziert werden kann [4–6]. Die PET-Plan-Studie ist nun die erste ihrer Art, die eine ¹⁸F-FDG-basierte Volumenreduktion im randomisierten Setting evaluierte und eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu einer konventionellen IFRT zeigen konnte. Es ist bekannt, dass in der Radioonkologie die Zielvolumenkonturierung auch bei Experten mit langjähriger Erfahrung recht unterschiedlich sein kann. Die PET-Plan-Studie profitierte in diesem Fall von einer strengen Qualitätssicherung,

unterstützt von Trainingsprogrammen für alle beteiligten Zentren [7–9]. Eine wesentliche Stärke war außerdem das multizentrische Setting, und zwar sowohl prospektiv als auch retrospektiv zur Bewertung der Zielvolumina und der Risikoorgankonturierung. Es bestanden auch strenge Vorgaben bei Protokollverstößen, was sicherlich zu einer klaren Aussage der Studie beigetragen. Erwähnenswert ist hier zudem, dass gemäß Protokoll eine semiautomatisierte Konturierung empfohlen wurde. Variationen bei den Bildparametern könnten ansonsten bei verschiedenen semiautomatisierten Verfahren und auch bei der manuellen Konturierung zu einer Abweichung von >50% führen [9].

Vorangegangene Dosisescalationsversuche, wie beispielsweise in der RTOG 0617-Studie, bei der eine simultane, dosisescalierte RCT bis 74 Gy durchgeführt worden war, verbesserten das Outcome nicht [10]. Zu berücksichtigen ist dabei, dass in RTOG 0617 ein fixes Dosiskonzept vorgegeben war, wohingegen in der PET-Plan-Studie eine schrittweise und isotoxische Dosierung angewendet wurde. Dieses Vorgehen ermöglichte eine studienspezifische, aber dennoch patientenspezifisch-individualisierte Dosisescalation. Dies führte zu einer etwas breiteren und moderateren Dosisverteilung als beispielsweise in der RTOG 0617-Studie, was deren negativen Ergebnisse erklären könnte – im Vergleich zur PET-Plan-Studie. In Letzterer wurde auch keine erhöhte Toxizität durch die moderate Dosisescalation beobachtet, was durch die isotoxische Radiotherapieplanung, aber auch die geringeren Zielvolumina in der experimentellen Gruppe zu erklären ist. Eine kürzlich veröffentlichte gepoolte, retrospektive Analyse aus 16 Studien untermauerte diese Erfahrung; die IFRT war mit einer signifikant geringen Rate an Grad-3-Nebenwirkungen verbunden und zeigte bei einer Dosierung von 60 Gy auch ein verbessertes Outcome im Vergleich zur ENRT oder höheren Dosis Konzepten (>60 Gy; [11]). Zusammengefasst verdeutlichen diese Ergebnisse, wie relevant die Normalgewebsbelastung in der Behandlung thorakaler Tumoren für das Überleben ist und dass eine Dosisescalation nur dann Sinn macht, wenn dies nicht mit einer Erhöhung der Toxizität einhergeht, die offenbar empfindlich das Outcome beeinträchtigt. Einen Einfluss der mittleren Herzdosis auf das Überleben zeigte die PET-Plan-Studie nicht. Interessant ist, dass in der PET-Plan-Studie die Halbierung des lokoregionären Progresses bei gleichzeitig nicht erhöhter Rezidivrate „out of field“, keinen Einfluss auf das Überleben hatte. Vorangegangene Studien zeigten nämlich eine klare Beziehung zwischen der thorakalen Rezidivrate bzw. dem thorakalen Progress und dem Überleben [12]. Die Post-hoc-Analyse zeigte die Anzahl der im ¹⁸F-FDG-PET/CT befallenen Lymphknotenstationen als einen unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben, was sich allerdings nicht auf das jeweilige nodale Stadium übertragen ließ.

Die Ergebnisse der bereits 2009 initiierten PET-Plan-Studie fallen nun in die Ära der Immuntherapie, die seit der Veröffentlichung der PACIFIC-Studie [13] ein fester Bestandteil der Primärtherapie des NSCLC geworden ist. Präklinische wie klinische Studien konnten zeigen, dass der antitumoröse Effekt der Immuntherapie durch eine Lokaltherapie, wie es die Bestrahlung ist, noch verbessert werden kann [14]. Neben den direkt zytotoxischen Effekten der RT können zusätzlich auch eine Reihe weiterer Mechanismen das Tumormilieu verändern [15], und es können sich synergistische Effekte ergeben bei der Kombination von RT und Immuntherapie [16], die sogar über lokale Effekte hinausgehen, sog. „abscopal effects“ [17–19]. Es besteht aber Unklarheit über die optimale Dosierung, Fraktionierung und Sequenz der Therapien, wobei die RT sowohl immunstimulatorisch als auch immunsuppressiv wirken kann. Auch in der PET-Plan-Studie muss sich die verbesserte lokale Kontrolle nicht alleine mit der moderat höheren Dosis in der experimentellen Gruppe erklären lassen. Möglicherweise ist dies tatsächlich durch Volumeneffekte zu erklären, was einer neuen Denkweise in der Radioonkologie entsprechen würde. Eine experimentelle Studie zeigte bereits am Mausmodell, dass die Bestrahlung des Lymphabflusses die Induktion von CD8-T-Zell-vermittelter Immunantwort in der Kombination mit Checkpointinhibitoren verhindert. Die ENRT kann also durch die großflächige Bestrahlung des Lymphabflusses zu einer Immunsuppression führen, was wiederum zu einer veränderten Zytokinexpression und verminderten CD8-T-Zell-Funktion führt. Die PET-Plan-Studie lieferte damit bereits indirekt Antworten auf Fragen, die es bei der Konzeption der Studie noch nicht gab.

Fazit

Die PET-Plan-Studie zeigt, dass die IFRT auf der Basis der ¹⁸F-FDG-PET möglich und sicher ist, bei daraus resultierender Reduktion der Zielvolumina und ggf. moderater Dosisescalation. Voraussetzung ist allerdings eine qualitätsgesicherte Bestrahlungsplanung in einem geschulten Setting auf Expertenniveau.

Die PET-Plan-Studie stößt außerdem weitere Fragestellungen an für Studien im Hinblick auf evtl. noch radikalere Volumenreduktionen im Vergleich mit den herkömmlichen und klassischen Zielvolumenkonzepten, sowie weiteren Dosisescalationen in der Strahlentherapie über das Lungenkarzinom hinaus. In der Ära der Immuntherapie wird ein neuer Standard gesetzt, wobei sich das volle Ausmaß der Vorteile dieses Vorgehens erst in zukünftigen Studien zeigen wird.

Denise Bernhardt und Stephanie E. Combs, München

Interessenkonflikt D. Bernhardt und S.E. Combs geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Nestle U et al (2020) Articles Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30013-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30013-9)
- De Ruysscher D et al (2017) European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 124:1–10
- Nestle U et al (2018) ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 127:1–5
- Fleckenstein J, Kremp K, Kremp S, Palm J, Rube C (2015) IMRT and 3D conformal radiotherapy with or without elective nodal irradiation in locally advanced NSCLC: A direct comparison of pet-based treatment planning. *Strahlenther Onkol* 192:75–82
- Sulman EP, Komaki R, Klopp AH, Cox JD, Chang JY (2009) Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 4(1):5. <https://doi.org/10.1186/1748-717x-4-5>
- Li R et al (2016) Involved field radiotherapy (IFRT) versus elective nodal irradiation (ENI) for locally advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of incidence of elective nodal failure (ENF). *Radiat Oncol* 11:124
- Nestle U et al (2015) Improved inter-observer agreement of an expert review panel in an oncology treatment trial—Insights from a structured interventional process. *Eur J Cancer* 51:2525–2533
- Schimek-Jasch T et al (2015) Verbesserung der Zielvolumendefinition durch einen Dummy Run mit interventionellem Konturierungstraining beim lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom: Reduktion der Interobserver-Variabilität in klinischen Multizenterstudien. *Strahlenther Onkol* 191:525–533
- Schaefer A et al (2012) Multizentrische Kalibrierung eines adaptiven Schwellwertverfahrens zur PET-basierten Volumenkonturierung in der Bestrahlungsplanung des Lungenkarzinoms. *Nuklearmedizin* 51:101–110
- Bradley JD et al (2015) Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:187–199
- Schild SE et al (2019) Toxicity related to radiotherapy dose and targeting strategy: a pooled analysis of cooperative group trials of combined modality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 14:298–303
- MacHtay M et al (2012) Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Oncol* 7:716–722
- Antonia SJ et al (2017) Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377:1919–1929
- Theurich S et al (2016) Local tumor treatment in combination with systemic ipilimumab immunotherapy prolongs overall survival in patients with advanced malignant melanoma. *Cancer Immunol Res* 4:744–754
- Demaria S, Coleman CN, Formenti SC (2016) Radiotherapy: changing the game in immunotherapy. *Trends Cancer* 2:286–294
- Deng L et al (2014) Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 124:687–695

17. Buchwald ZS et al (2018) Radiation, immune checkpoint blockade and the abscopal effect: a critical review on timing, dose and fractionation. *Front Oncol*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00612>
18. Theelen WS, de Jong MC, Baas P (2020) Synergizing systemic responses by combining immunotherapy with radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: the potential of the abscopal effect. *Cancer Treat Res* 142:106–113
19. Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC (2013) An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res* 1:365–372