



Adjuvante Radiotherapie beim Niedrigrisikomammakarzinom: Langzeitergebnisse der ABCSG-8A-Studie

David Krug¹ · Marciana-Nona Duma²

Online publiziert: 16. April 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Hintergrund Der zusätzliche Nutzen der adjuvanten Radiotherapie bei Patientinnen mit Niedrigrisikomammakarzinom im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie nach brusterhaltender Therapie in Bezug auf die Verhinderung eines Lokalrezidivs ist mehrfach belegt durch randomisiert-kontrollierte Studien. Langzeitdaten mit einer Nachbeobachtungszeit von >10 Jahren lagen bislang aber nur aus einer Studie vor. Die vorliegende Arbeit präsentiert nun die 10-Jahres-Daten der ABCSG-8A-Studie aus Österreich.

Patienten und Methodik Die ABCSG-8A-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie und stellt eine Substudie der ABCSG-8-Studie dar, in der randomisiert 5 Jahre Tamoxifen mit 2 Jahren Tamoxifen, gefolgt von 3 Jahren Anastrozol, verglichen wurde. In die ABCSG-8A-Studie eingeschlossen wurden postmenopausale Patientinnen mit frühem Mammakarzinom: pT1–2 (<3 cm) pN0, positiver Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorstatus, invasives duktales Karzinom G1–2 oder invasives lobuläres Karzinom. Von 1996 bis 2004 wurden 869 Patientinnen in den Bestrahlungsarm (Bestrahlung der operierten Brust mit ca. 50 Gy, 65 % erhielten eine zusätzliche Boost-Bestrahlung) oder die alleinige endokrine Therapie randomisiert. Von 519 Patientinnen wurden retrospektiv der HER2-Status und die Ki67-Proliferationsrate erhoben. Anhand dieser Kriterien (HER2-positiv oder Ki67 > 20 %)

wurden 8 % der Patientinnen als Hochrisikopatientinnen eingestuft.

Ergebnisse Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 9,9 Jahre. Das lokalrezidivfreie Überleben (LRFS) nach 10 Jahren lag im Bestrahlungsarm bei 97,5 %, verglichen mit 92,5 % nach alleiniger endokriner Therapie (Hazard Ratio 0,27; $p < 0,001$). Auch das krankheitsfreie Überleben (DFS) nach 10 Jahren wurde durch die adjuvante Bestrahlung mit 94,5 % vs. 88,4 % signifikant verbessert ($p = 0,02$). Bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Interessanterweise war der Vorteil im krankheitsfreien Überleben bei Patientinnen, die eine Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE) erhalten hatten, deutlich größer (98,3 % vs. 86,9 %; $p < 0,01$) als bei Patientinnen, die mit einer Axilladissektion behandelt worden waren (93 % vs. 88,8 %; $p = 0,25$). Neben der Radiotherapie war der einzige weitere signifikante Prognosefaktor hinsichtlich des LRFS das Grading, nicht aber die Tumorbologie (bei allerdings <10 % Hochrisikofällen).

Schlussfolgerungen Die Autoren schlussfolgern, dass die adjuvante Bestrahlung der operierten Brust auch bei Mammakarzinomen mit einem niedrigen Risiko das lokalrezidivfreie wie auch das krankheitsfreie Überleben signifikant verbessert. Allerdings überträgt sich dieser Vorteil nicht in ein verlängertes Gesamtüberleben.

Originalpublikation Fastner G, Sedlmayer F, Widder J et al (2020) Endocrine therapy with or without whole breast irradiation in low-risk breast cancer patients after breast-conserving surgery: 10-year results of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8A trial. *Eur J Cancer* 127:12–20

✉ Dr. David Krug
david.krug@uksh.de

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

² Jena, Deutschland

Kommentar

Die adjuvante Radiotherapie der operierten Brust nach brusterhaltender Operation senkt das lokale Rezidivrisiko und verbessert das brustkrebspezifische und das Gesamtüberleben [1]. Schon in den Metaanalysen der Early Breast Cancer Trialists Cooperative Group wurde aber gezeigt, dass der absolute Vorteil hinsichtlich der Vermeidung eines Lokalrezidivs und damit die „number needed to treat“ deutlich vom Risikoprofil abhängt und für Niedrigrisiko-

patientinnen kein Gesamtüberlebensvorteil resultiert [1]. Eine Vielzahl randomisiert-kontrollierter Studien untersuchte daher den Stellenwert der Radiotherapie zusätzlich zu einer endokrinen Therapie im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie in diesem Setting (zumeist pT1–2 [<3 cm] pN0, Hormonrezeptor-positiv, G1–2, Alter variabel; [2–7]). In einer Metaanalyse dieser Studien war der Verzicht auf eine adjuvante Radiotherapie mit einem 6,8-fach höheren Risiko für ein Lokalrezidiv vergesellschaftet; allerdings bestand kein Nachteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens [8]. Bislang hatte nur eine Studie, nämlich die nordamerikanische CALGB-9343-Studie, Langzeitergebnisse nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 12,6 Jahren präsentiert [5]. Verglichen mit den 5-Jahres-Daten kam es hier zu einem Anstieg der Lokalrezidivrate von 1 auf 2% im Bestrahlungsarm, aber von 4 auf 10% bei alleiniger endokriner Therapie. Somit sank die „number needed to treat“ für die Verhinderung eines Lokalrezidivs, allein durch die längere Nachbeobachtungszeit, von 33 auf 13 Patientinnen. Dies war auch in der ABCSG-8A-Studie der Fall. Gegenüber den 5-Jahres-Daten [6] stieg die Lokalrezidivrate von 0,5 auf 2,5% im Bestrahlungsarm an, verglichen mit 5,1 und 7,6% nach alleiniger endokriner Therapie. Die „number needed to treat“ sank von 22 auf 20 Patientinnen. Eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens konnte bislang nur in der kanadischen Studie gezeigt werden, die allerdings vielfach kritisiert wurde, da knapp 20% der Patientinnen einen negativen oder unbekanntem Hormonrezeptorstatus und $>30\%$ einen niedrigen oder unbekanntem Differenzierungsgrad aufwiesen [4].

Die Ergebnisse der ABCSG-8A-Studie sind insofern wichtig, weil sie bestätigen, dass der Vorteil der adjuvanten Radiotherapie mit steigender Nachbeobachtungszeit nicht ab-, sondern zunimmt. Relevant ist dies gerade vor dem Hintergrund der steigenden Lebenserwartung: Diese beträgt für eine 1960 geborene Frau z. B. 71,7 Jahre, für ein 2014–2016 geborenes Mädchen 83,2 Jahre und für eine heute 75-jährige Frau 13 weitere Lebensjahre [9]. Ein weiteres Argument zugunsten der adjuvanten Radiotherapie ist die schlechte Therapieadhärenz bezüglich der endokrinen Therapie außerhalb von Studien. Darüber hinaus ist ABCSG 8A die einzige Studie dieser Art, die als Basistherapie eine optimierte endokrine Therapie inklusive eines Aromatasehemmers beinhaltete. Die Beobachtung, dass die DFS-Verbesserung durch die Bestrahlung bei Patientinnen mit SLNE statistische Signifikanz erreichte, nicht aber nach erfolgter Axilladissektion, ist zusätzlich interessant. Die Autoren vermuten, dass dies durch falsch-negative Ergebnisse der SLNE bedingt sein könnte und die okkulten Lymphknotenmetastasen durch die tangentielle Radiotherapie miterfasst und dadurch eliminiert werden [10]. Durch die zunehmende weitere Deeskalation der axillären Chirurgie, u. a. durch den Verzicht auf die SLNE in der INSEMA-Studie, wird diese Annahme prospektiv auf den Prüfstein gestellt werden.

Die Ergebnisse der ABCSG-8A-Studie bestätigen die Effektivität der adjuvanten Radiotherapie bei Patientinnen mit Niedrigrisikomammakarzinom auch bei längerer Nachbeobachtungszeit, wobei der absolute Vorteil mit steigender Nachbeobachtungszeit zunimmt. Ein Verzicht auf die adjuvante Radiotherapie sollte also nur nach einer ausführlichen und individuellen strahlentherapeutischen Beratung erfolgen.

Fazit

Die Ergebnisse der ABCSG-8A-Studie bestätigen die Effektivität der adjuvanten Radiotherapie bei Patientinnen mit Niedrigrisikomammakarzinom auch bei längerer Nachbeobachtungszeit, wobei der absolute Vorteil mit steigender Nachbeobachtungszeit zunimmt. Ein Verzicht auf die adjuvante Radiotherapie sollte also nur nach einer ausführlichen und individuellen strahlentherapeutischen Beratung erfolgen.

D. Krug, Kiel, und M.-N. Duma, Jena

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt D. Krug und M.-N. Duma 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. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P et al (2011) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707–1716. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2)
2. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL et al (2015) Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16:266–273. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71221-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71221-5)
3. Blamey RW, Bates T, Chetty U et al (2013) Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer* 49:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.031>
4. Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA et al (2004) Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351:963–970. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040595>

5. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al (2013) Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 31:2382–2387. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2615>
6. Pötter R, Gnant M, Kwasny W et al (2007) Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:334–340. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.12.045>
7. Tinterri C, Gatzemeier W, Costa A et al (2013) Breast-conservative surgery with and without radiotherapy in patients aged 55–75 years with early-stage breast cancer: a prospective, randomized, multicenter trial analysis after 108 months of median follow-up. *Ann Surg Oncol* 21:408–415. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3233-x>
8. Matuschek C, Bölke E, Haussmann J et al (2017) The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer—a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 12:60–68. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0796-x>
9. Homepage des Bundesinstituts für Bevölkerungsforschung. <https://www.bib.bund.de/Permalink.html?id=10262290>. Zugegriffen: 20. Febr. 2020
10. Borm KJ, Oechsner M, Düsberg M et al (2020) Irradiation of regional lymph node areas in breast cancer—dose evaluation according to the Z0011, AMAROS, EORTC 10981-22023 and MA-20 field design. *Radiother Oncol* 142:195–201. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.08.021>



Intensitätsmodulierte fraktionierte Radiotherapie vs. körperstereotaktische Radiotherapie des Prostatakarzinoms (PACE-B) – akute Toxizität aus einer internationalen, randomisierten Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie

Gerhard G. Grabenbauer¹

Online publiziert: 22. April 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Hintergrund und Ziele Die intensitätsmodulierte Bestrahlung (RT) ist heute eine akzeptierte Standardbehandlung des Prostatakarzinoms. Zielsetzung der hier diskutierten Arbeit war die Evaluation der akuten Nebeneffekte einer ultrahypofraktionierte stereotaktischen Radiotherapie (SBRT) mit 5 Fraktionen im Vergleich zu einer normal oder leicht hypofraktionierte Radiotherapie.

Patienten und Methoden Patienten mit einem Adenokarzinom der Prostata und niedrigem oder intermediärem Risikoprofil (Gleason 4+3 ausgeschlossen) wurden in 37 Zentren im Verhältnis 1:1 randomisiert, und zwar entweder einer normal fraktionierte (39×2 Gy bis 78 Gy) bzw. leicht hypofraktionierte (20×3,1 Gy bis 62 Gy) oder einer stark hypofraktionierte SBRT mit 5 Fraktionen zu 7,25 bis 36,25 Gy (appliziert in 1–2 Wochen) zugeordnet. Eine Androgendeprivation war nicht zulässig. Für die hier zu diskutierende Auswertung der Akuttoxizität wurde der Koendpunkt „maximale Grad-≥2-Akuttoxizität nach RTOG an Rektum (GI), Urethra und Blase (GU) bis zu 12 Wochen nach RT“ evaluiert.

Ergebnisse Von 2012 bis 2018 wurden insgesamt 874 Männer mit Prostatakarzinom randomisiert, davon 441 der konventionell bzw. leicht hypofraktionierte RT und 433 der

stark hypofraktionierte SBRT zugeordnet. Die *maximale akute GI-Toxizität* vom Grad ≥2 erreichten 53 (12 %) Patienten in der konventionell oder leicht hypofraktionierte Gruppe und 43 (10 %) Patienten in der extrem hypofraktionierte Gruppe (95 %-CI –6,2 bis 2,4; $p=0,38$). Die *maximale GU-Toxizität* vom Grad ≥2 wurde von 118 (27 %) der Patienten in der konventionell oder leicht hypofraktionierte Gruppe und von 96 (23 %) in der extrem hypofraktionierte Gruppe berichtet (95 %-CI –10,0 bis 1,7; $p=0,16$).

Schlussfolgerung der Autoren Eine substanzielle Verkürzung der Behandlungszeit auf 1–2 Wochen mit extremer Hypofraktionierung (SBRT) führt nicht zu erhöhter Akuttoxizität.

Kommentar

Man darf dem Royal Marsden Hospital sowie den affilierten Spitälern in England und Kanada zur qualitativ hochwertigen Durchführung dieser multizentrischen Studie [1] gratulieren, die mit relativ anspruchsvollen technischen Randbedingungen durchaus beachtlich konzipiert war. Diese Details sind den „Supplementary Tables“ zu entnehmen und beinhalten beispielsweise Dosis-, Constraints“ für das Rektum (V36Gy <1 ccm) im Rahmen der SBRT, wie sie uns beispielsweise aus der gynäkologischen Brachytherapie vertraut sind. Die initial wohl ausschließlich mit dem Cyberknife-System intendierte SBRT wurde im Verlauf der Studie offenbar problemlos auf die beschleunigerbasierte VMAT (Volumetrische modulierte Rotationsbestrahlung) übernommen, sodass 60 % der SBRT-Patienten mit VMAT unter entsprechender IGRT (Bildgeführte Strahlentherapie) und Zuhilfenahme von Goldmarkern (73 %) behandelt werden konnten.

Dennoch bleibt die Frage: Sehen wir in unserer klinischen Routine wirklich eine Rate an akuter GU-Toxizität

Originalpublikation Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H et al (2019) PACE Trial Investigators. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 20(11):1531–1543. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30569-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30569-8).

✉ Prof. Dr. med. Gerhard G. Grabenbauer
gg@diestrahlertherapeuten.de

¹ Strahlentherapie & Radioonkologie am Klinikum Coburg, Ketschendorfer Straße 33, 96450 Coburg, Deutschland

von knapp 30 %, wie sie hier faktisch in beiden Armen beobachtet wurde? Eine „RTOG-Grad-2-Toxizität“ ist nichts Banales („medical management indicated“). Sie erfordert definitionsgemäß eine medikamentöse Therapie, zumindest vorübergehend [2]. Von amerikanischen Studiengruppen [3] werden Raten von lediglich 15–16 % an akuter GU-Toxizität nach normal fraktionierter RT mit Dosen bis zu 79 Gy (ED 1,8 Gy) beschrieben. Auch die Raten an akuter GI-Toxizität bewegten sich dort nur zwischen 5 und 7 %, während der PACE-B Trial von 10 bis 12 % berichtet. Auch hier erhält ein Blick in die Details der „Supplementary Tables“ [1]: Mehr als 70 % der Patienten im Standardarm der PACE-B-Studie wurden nämlich hypofraktioniert mit $20 \times 3,1$ Gy über 4–5 Wochen bestrahlt.

Dass nach einer ultrafraktionierten SBRT (42,7 Gy in 7 Fraktionen) eine erhöhte Akuttoxizität an Urethra und Blase zu erwarten ist im Vergleich zur wirklich klassisch konventionell fraktionierten RT (bis 78 Gy in 39 Fraktionen), wurde kürzlich von Widmark et al. [4] gezeigt. Dort wurde eine Zunahme der GU-Toxizität in der ultrahypofraktionierten Gruppe im Vergleich zur normal fraktionierten Gruppe beim 1-Jahres-Follow-up gesehen, d. h. bei 32 (6 %) von 528 Patienten vs. 13 (2 %) von 529 Patienten ($p=0,0037$).

Fazit

Angesichts der widersprüchlichen Daten zur akuten Toxizität sowie fehlender mittel- und langfristiger Verlaufsdaten

nach extrem hypofraktionierter SBRT können wir für die hier diskutierte Vorgehensweise (noch) keinen Platz in der klinischen Routine für die Bestrahlung des Prostatakarzinoms ausmachen.

Gerhard G. Grabenbauer, Coburg

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

Literatur

1. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, Ford D, Tolan S, Jain S, Martin A, Staffurth J, Camilleri P, Kancherla K, Frew J, Chan A, Dayes IS, Henderson D, Brown S, Cruickshank C, Burnett S, Duffton A, Griffin C, Hinder V, Morrison K, Naismith O, Hall E, van As N (2019) PACE Trial Investigators. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 20(11):1531–1543. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30569-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30569-8)
2. <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting.aspx>. Zugegriffen: 05.04.2020
3. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, Bosch W, Bruner DW, Bahary JP, Lau H, Duclos M, Parliament M, Morton G, Hamstra D, Seider M, Lock MI, Patel M, Gay H, Vigneault E, Winter K, Sandler H (2018) Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: the NRG oncology RTOG 0126 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 4(6):e180039–14. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0039>
4. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L et al (2019) Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 394:385–395



Zirkulierende HPV-Tumor-DNA als möglicher Biomarker in der Rezidivdiagnostik des HPV-assoziierten Oropharynxkarzinoms

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

Online publiziert: 15. April 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Hintergrund und Ziel der Arbeit Die prospektive Biomarkerstudie von Chera und Kollegen hatte zum Ziel, den Stellenwert von im Blutplasma zirkulierender HPV-Tumor-DNA zur Diagnose eines Rezidivs bei Patienten mit HPV-positiven Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx zu bestimmen [1].

Patienten und Methoden In dieser prospektiven einarmigen Studie wurden von März 2016 bis August 2018 insgesamt 115 Patienten mit einem nicht metastasierten HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinom des Oropharynx eingeschlossen, die mittels definitiver Radio- oder Radiochemotherapie (RCT) behandelt wurden. Begleitend zur regulären Nachsorge wurde die Menge an im Plasma zirkulierender HPV-Tumor-DNA alle 6–9 Monate mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) analysiert. Der primäre Endpunkt der Studie war die Ermittlung des negativen (NPW) und positiven prädiktiven Werts (PPW) von zirkulierender HPV-Tumor-DNA zur Vorhersage eines histologisch gesicherten Tumorrezidivs.

Ergebnisse Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten entwickelten 15 der 115 eingeschlossenen Patienten ein lokoregionäres Rezidiv oder eine Fernmetastasierung. Während es bei den 87 Patienten mit nicht detektierbarer HPV-Tumor-DNA zu keinem Rezidiv kam,

entwickelten 15 von 16 Patienten, bei denen zwei aufeinanderfolgende positive HPV-Tumor-DNA-Nachweise vorlagen, ein histologisch gesichertes Rezidiv. Der PPW für zwei konsekutive positive HPV-Tumor-DNA-Tests betrug demzufolge 94 %, während der NPW für negative HPV-Tumor-DNA im Plasma bei 100 % lag. Durchschnittlich vergingen 3,9 Monate zwischen dem Nachweis von zirkulierender HPV-Tumor-DNA und der Diagnose eines Tumorrezidivs.

Schlussfolgerung der Autoren Der Nachweis von zirkulierender HPV-Tumor-DNA in zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen bei Patienten mit einem HPV-assoziierten Oropharynxkarzinom hat eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität für die Detektion eines Tumorrezidivs nach definitiver RCT. Auf der anderen Seite ist die Abwesenheit von zirkulierender HPV-Tumor-DNA im Plasma mit einem rezidivfreien Überleben nach zwei Jahren von 100 % verbunden.

Kommentar

In der vorliegenden Studie wurden 1006 Blutproben von 115 Patienten mit einem nicht fernmetastasierten HPV-positiven Oropharynxkarzinom vor und nach definitiver RCT analysiert und damit das Potenzial von zirkulierender HPV-Tumor-DNA als Biomarker in der Rezidivdiagnostik von Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen gezeigt. Die Studienautoren verwendeten hierfür ein patentiertes PCR-Verfahren (NavDx®, Naveris, Waltham, MA, USA), das von Tumorzellen freigesetzte HPV-DNA von nicht tumorassoziiierter HPV-DNA unterscheiden kann [2].

Insbesondere die Tatsache, dass HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome tendenziell später fernmetastasieren und häufiger atypische extrapulmonale Metastasierungsorte aufweisen, lässt eine biomarkerbasierte Rezidivdiagnostik gegenüber einer alleinigen bildgebenden Nachsorge vorteilhaft erscheinen [3]: Die Lokalisation der Rezidive in der vorliegenden Studie zeigt, dass viele Tumormanifestationen

Originalpublikation Chera BS, Kumar S, Shen C et al (2020). Plasma Circulating Tumor HPV DNA for the Surveillance of Cancer Recurrence in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol*:JCO1902444. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02444>

✉ Dr. med. Alexander Rühle
alexander.ruehle@uniklinik-freiburg.de

✉ PD Dr. Dr. med. Nils H. Nicolay
nils.nicolay@uniklinik-freiburg.de

¹ Abteilung für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Robert-Koch-Str. 3, 79106 Freiburg, Deutschland

² Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Freiburg, Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz), Freiburg, Deutschland

nicht in der regulären Nachsorge bzw. erst später erkannt worden wären, auch weil nach aktuellen Empfehlungen häufig Bildgebungen nur für die Kopf-Hals-Region sowie in größeren Intervallen für die Lunge erfolgen. So befanden sich in dieser Studie 4 der 15 Rezidive in Körperregionen außerhalb des Scanbereichs der eingesetzten Bildgebung. Anhand der hier diskutierten Studienergebnisse scheint eine Testung von HPV-Tumor-DNA im Blutplasma gegenüber dem HPV-DNA-Nachweis in Speichelproben für die Rezidivdiagnostik Vorteile zu bieten; insbesondere scheint die distante Metastasierung besser detektierbar zu sein [4].

Interessant in der vorliegenden Studie erscheint uns auch die Tatsache, dass etwa 10 % der Patienten posttherapeutisch einen vorübergehenden Anstieg der HPV-Tumor-DNA zeigten, welcher im weiteren Nachsorgeverlauf jedoch verschwand. Diesbezüglich spekulieren die Autoren, dass es sich um transiente subklinische Rezidive und nachfolgend immunologische Prozesse handeln könnte, die zur Beseitigung solcher Prozesse beitragen. Inwieweit sich die Immunogenität zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Oropharynxkarzinomen unterscheidet, ist Gegenstand laufender Diskussionen. Während sich weder die PD-L1-Expression noch die Tumormutationslast zwischen den beiden Tumortypen unterscheidet, lässt sich eine höhere Anzahl an tumorinfiltrierenden T-Lymphozyten bei HPV-assoziierten Tumoren zumindest in einigen Studien beobachten [5]. Zudem ist das Therapieansprechen HPV-positiver Oropharynxkarzinome bei Immuncheckpoint-Inhibitoren besser als bei HPV-negativen Tumoren [6, 7]. Zu diesem Themenkomplex und konkret dem in dieser Studie beobachteten Phänomen des transienten HPV-Tumor-DNA-Nachweises mit nachfolgender Clearance sind allerdings sicherlich weitere Studien nötig.

In weiteren Studien muss ferner untersucht werden, ob eine frühzeitige Detektion eines Tumorrezidivs auch in verbesserten onkologischen Ergebnissen mündet. Theoretisch könnte mit dieser biomarkerbasierten Nachsorge ein höherer Anteil sowohl von Patienten mit Oligometastasierung als auch von Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv detektiert werden, bei denen potenziell kurative Situationen vorliegen. Bei einem lokoregionären Rezidiv nach einer primären RCT besteht mit der Salvage-Resektion weiterhin eine kurative Therapieoption mit relativ guten Langzeitüberlebensraten [8]. Oligometastasierte Patienten können mit lokal ablativen Therapieverfahren ebenfalls kurativ behandelt werden, sodass eine biomarkerbasierte Früherkennung von Tumorrezidiven zumindest in der Theorie die Überlebensraten dieser Patienten erhöhen sollte.

Weitere aktuell rekrutierende Studien untersuchen aufgrund dieser beeindruckenden Ergebnisse die Bedeutung von HPV-Tumor-DNA-Bluttests sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivdiagnostik verschiedener HPV-assoziiierter Karzinome (z. B. NCT03749720 und NCT03853915

bei HPV-assoziierten Zervixkarzinomen) [9]. Die Autoren haben zudem in einer anderen kürzlich publizierten Studie zeigen können, dass auch die Kinetik der HPV-Tumor-DNA unter laufender RCT möglicherweise einen prädiktiven Wert hinsichtlich des lokoregionären Therapieansprechens bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen hat [2].

Trotz der beeindruckenden Daten der hier diskutierten Studie müssen wenige Kritikpunkte angemerkt werden. Die Tatsache, dass der PPW und NPW erst für zwei konsekutiv positive HPV-Tumor-DNA-Tests und nicht bereits für ein positives Testergebnis berechnet wurde, war eine post-hoc durchgeführte Änderung des Endpunkts: Von den 28 Patienten mit lediglich einem posttherapeutischen HPV-Tumor-DNA-Nachweis entwickelten 15 Patienten ein Tumorrezidiv, sodass der PPW hierfür nur 54 % betrug. Die bereits erwähnte Gegebenheit, dass HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome zu Spätrezidiven neigen, lässt die mediane Nachbeobachtungszeit von knapp 2 Jahren in dieser Studie als zu kurz erscheinen, um die Wertigkeit von negativen HPV-Tumor-DNA-Tests zu beurteilen.

Aufgrund der Tatsache, dass sich ein Teil der Studienpopulation zusätzlich in einer Deeskalationsstudie befand, war die Studienkohorte hinsichtlich der Bestrahlungsdosis inhomogen. Das Intervall zwischen den HPV-Tumor-DNA-Tests war ebenfalls nicht einheitlich und lag zwischen 6 und 9 Monaten, was bei einer medianen Zeit von knapp 4 Monaten zwischen HPV-Tumor-DNA-Detektion und Rezidivnachweis als zu lang angesehen werden muss. So wurde bei einem Patienten ein Rezidiv diagnostiziert, nachdem noch 3,5 Monate zuvor ein negativer HPV-Tumor-DNA-Test vorgelegen hatte. Erst 1,5 Monate nach Rezidivnachweis konnte im zirkulierenden Plasma HPV-Tumor-DNA nachgewiesen werden. Zudem wurden diese beeindruckenden Ergebnisse bisher nicht in einer weiteren unabhängigen Kohorte bestätigt. Zwar könnte das patentierte PCR-Verfahren zur spezifischen Detektion von tumorassoziiierter HPV-DNA eine standardisierte Anwendung in anderen Behandlungszentren ermöglichen, jedoch müssen die Kosten dieser Tests gegenüber dem erwarteten Nutzen abgewogen werden. In Anbetracht des relativ neuen Testverfahrens ist es essenziell, dass eine multizentrische Studie die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse evaluiert.

Fazit

Die vorliegende Biomarkerstudie zeigt das Potenzial von zirkulierender HPV-Tumor-DNA in der Rezidivdiagnostik von Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen und könnte somit zu einer früheren und suffizienteren Erkennung von Behandlungsrückfällen führen.

Auf der Basis dieser Ergebnisse könnten zukünftig die Nachsorgeintervalle verlängert und die Anzahl von Schnitt-

bilduntersuchungen vermindert werden, um die Belastung der Patienten zu vermindern und auch Kosten einzusparen.

Es bleiben jedoch noch die Langzeitergebnisse dieser hier diskutierten Studie sowie weitere konfirmierende Studien mit größeren Patientenzahlen abzuwarten, bis ein routinemäßiger Einsatz dieses Biomarkers in der Nachsorge von Patienten mit HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen zu empfehlen ist.

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

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt A. Rühle und N.H. Nicolay 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. Chera BS, Kumar S, Shen C, Amdur R, Dagan R, Green R, Goldman E, Weiss J, Grilley-Olson J, Patel S, Zanation A, Hackman T, Blumberg J, Patel S, Thorp B, Weissler M, Yarbrough W, Sheets N, Mendenhall W, Tan XM, Gupta GP (2020) Plasma circulating tumor HPV DNA for the surveillance of cancer recurrence in HPV-associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02444>
2. Chera BS, Kumar S, Beaty BT, Marron D, Jefferys SR, Green RL, Goldman EC, Amdur R, Sheets N, Dagan R, Hayes DN, Weiss J, Grilley-Olson JE, Zanation AM, Hackman TG, Blumberg JM, Patel S, Weissler MC, Tan X, Parker JS, Mendenhall WM, Gupta GP (2019) Rapid clearance profile of plasma circulating tumor HPV type 16 DNA during chemoradiotherapy correlates with disease control in HPV-associated oropharyngeal cancer. *Clin Cancer Res*. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-19-0211>
3. Huang SH, Perez-Ordóñez B, Liu FF, Waldron J, Ringash J, Irish J, Cummings B, Siu LL, Kim J, Weinreb I, Hope A, Gullane P, Brown D, Shi W, O'Sullivan B (2012) Atypical clinical behavior of p16-confirmed HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(1):276–283. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.08.031>
4. Fakhry C, Blackford AL, Neuner G, Xiao W, Jiang B, Agrawal A, Gillison ML (2019) Association of oral human papillomavirus DNA persistence with cancer progression after primary treatment for oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *JAMA Oncol* 5(7):985–992. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0439>
5. Wang J, Sun H, Zeng Q, Guo X-J, Wang H, Liu H-H, Dong Z-Y (2019) HPV-positive status associated with inflamed immune microenvironment and improved response to anti-PD-1 therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 9(1):13404. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49771-0>
6. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, Heath K, McClanahan T, Lunceford J, Gause C, Cheng JD, Chow LQ (2016) Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet* 17(7):956–965. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30066-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30066-3)
7. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML (2016) Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 375(19):1856–1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252>
8. Goodwin WJ Jr. (2000) Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* 110(3 Pt 2 Suppl 93):1–18. <https://doi.org/10.1097/00005537-200003001-00001>
9. Han K, Leung E, Barbera L, Barnes E, Croke J, Grappa MAD, Fyles A, Metser U, Milosevic M, Pintilie M, Wolfson R, Zhao Z, Bratman SV (2018) Circulating Human Papillomavirus DNA as a Biomarker of Response in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer Treated With Definitive Chemoradiation. *JCO Precision Oncology* 2:1–8. <https://doi.org/10.1200/po.18.00152>