



PSMA-PET-CT zum primären Staging von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom

Cedric Curt Cappel¹ · Denise Dopcke¹ · Jürgen Dunst¹

Angenommen: 8. Dezember 2020 / Online publiziert: 15. Januar 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund Im Jahr 2016 erhielten 58.780 Menschen in Deutschland die Diagnose eines Prostatakarzinoms, davon befanden sich fast 40 % bereits in den fortgeschrittenen Stadien III und IV nach UICC. Während im Stadium III ohne Vorliegen von regionalen oder Fernmetastasen die tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate noch bei etwa 100 % liegt, beträgt sie im Stadium IV nur noch 50 % [2]. Als Grundlage für die Therapieplanung werden daher möglichst exakte Staging-Untersuchungen benötigt. Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom eine CT- bzw. MRT-Untersuchung der Beckenorgane sowie eine Skelettszintigraphie mittels ^{99m}Tc-basierten Tracern [3]. Eine funktionelle Bildgebung mittels Positronenemissionstomographie (PET) oder PET-CT-Hybridverfahren ist derzeit nur zur Rezidivdiagnostik nach Anstieg des PSA-Werts trotz kurativer Primärtherapie indiziert. Mit der ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT steht jedoch seit einigen Jahren ein Verfahren zur funktionellen Darstellung von Prostatagewebe zur Verfügung. Als Zielstruktur dient dabei das prostataspezifische Membranantigen PSMA, welches in hohem Maße von Prostatazellen und insbesondere Prostatakarzinomen exprimiert wird [4]. PSMA ist darüber hinaus auch in anderen Drüsengeweben, wie den Speicheldrüsen, sowie in Duodenum, Kolon und Nieren vorhanden, allerdings in weit geringerem Maße [5]. Für die Visualisierung mittels PET dient der synthetische Inhibitor PSMA-11 als Ligand, der einen Komplex mit dem Positronenstrahler ⁶⁸Ga

bildet [6]. Präklinisch zeigten sich dabei eine gute Kontrastierung von Tumorgewebe [6] sowie eine geringe intraindividuelle Variabilität der Traceraufnahme [7]. In klinischen Studien konnte die PSMA-PET-CT zwar mit einer hohen Sensitivität und Spezifität überzeugen [8], jedoch stammen die bisherigen Ergebnisse größtenteils aus retrospektiven Fallstudien [9]. Um den diagnostischen Nutzen der ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT im primären Staging des Prostatakarzinoms verlässlich und im Vergleich zum bisherigen diagnostischen Standard beurteilen zu können, wurde schließlich die proPSMA-Studie als randomisierte, kontrollierte klinische Studie gestartet [1].

Patientenkollektiv und Methoden Für diese zweiarmige Studie, durchgeführt an zehn Zentren in Australien, wurden zwischen dem 22. März 2017 und dem 2. November 2018 insgesamt 300 Männer rekrutiert und randomisiert einem der beiden Studienarme zugeteilt. Eingeschlossen wurden hierbei lediglich Patienten, welche ein histopathologisch gesichertes Prostatakarzinom und zusätzlich einen PSA Wert ≥ 20 ng/ml, einen ISUP-Grad ≥ 3 bzw. ein cT3-Stadium oder höher aufwiesen. Zudem mussten sie für eine radikale Prostatektomie oder eine Radiotherapie mit kurativer Intention infrage kommen. Die Probanden wurden zufällig im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme verteilt: In der Kontrollgruppe erhielten diese ein „first-line imaging“, bestehend aus einer CT von Becken und Abdomen, sowie eine ^{99m}Tc-SPECT-CT. In der experimentellen Gruppe bestand das „first-line imaging“ aus einer ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET-CT unter Nutzung eines standardisierten Protokolls. Im Folgenden wurde bei den Probanden, welche im „first-line imaging“ drei oder mehr uneindeutige Herde mit dem Verdacht auf Fernmetastasen aufwiesen, ein „cross-over imaging“ mittels der jeweils anderen bildgebenden Methode durchgeführt, um mögliche Nachteile für den Patienten auszugleichen. Im Follow-up nach 6 Monaten wurde die Bildgebung unter Berücksichtigung der ursprünglichen, randomisiert zugeteilten Gruppe wieder-

Originalpublikation Hofman MS 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, multicentre study. *Lancet* (London, England) 395(10231).

✉ cand. med. Denise Dopcke
stu204163@mail.uni-kiel.de

✉ Prof. Dr. Jürgen Dunst
juergen.dunst@uksh.de

¹ Klinik für Strahlentherapie Kiel, UKSH, Arnold-Heller-Str. 3, Hs. L, 24105 Kiel, Deutschland

holt und wenn nötig erneut um ein „cross-over imaging“ erweitert.

Als primärer Endpunkt dieser Studie wurde die Genauigkeit des im „first-line imaging“ angewendeten Verfahrens in Bezug auf die Identifizierung pelviner Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen festgelegt. Diese Genauigkeit wurde mithilfe der „area under the curve“ (AUC) der ROC-Kurve eingeschätzt. Die AUC spiegelt dabei ein Maß für Sensitivität und Spezifität wider. Die Hypothese wurde definiert als eine AUC der PSMA-PET-CT, welche mindestens 10 % größer als die der konventionellen Bildgebungsgruppe sein sollte. Als Referenzstandard, inwiefern ein Befund als positiv hinsichtlich einer pelvinen Lymphknotenmetastase oder Fernmetastase zu werten ist, wurden verschieden vordefinierte Kriterien herangezogen und nach 6 Monaten beurteilt. Harte Kriterien waren die histopathologische Sicherung eines Adenokarzinoms der Prostata und die Veränderung einer Knochenläsion zu einer sklerotischen oder blastischen im „follow-up imaging“. Zusätzlich gab es weitere weiche Kriterien.

Ergebnisse Es konnte herausgestellt werden, dass in der Gruppe der PSMA-PET-CT eine um 27 % absolut höhere AUC und damit höhere Genauigkeit vorlag als in der Gruppe der konventionellen Bildgebung. Sensitivität wie auch Spezifität waren somit deutlich höher unter Anwendung der PSMA-PET-CT. Auch in der Analyse der Subgruppen bestätigte sich dies und zeigte eine um absolut 32 % höhere Genauigkeit bei der Erkennung von pelvinen Lymphknotenmetastasen sowie eine 22 % absolut höhere Genauigkeit bei Fernmetastasen im Vergleich zur konventionellen Bildgebung. Zusätzlich wurden durch die konventionelle Bildgebung mehr uneindeutige Befunde generiert. Dies war in der Kontrollgruppe bei 23 % und in der PSMA-PET-CT-Gruppe nur bei 7 % der Fall. Außerdem wurde der Einfluss der Bildgebungsart auf mögliche Therapieänderungen untersucht. Bei 28 % mit „first-line imaging“ mittels PSMA-PET-CT wurde ein mittlerer oder großer Effekt auf den Therapieverlauf im Gegensatz zu 15 % der Patienten in der Kontrollgruppe festgestellt. Auch die Strahlenbelastung der Probanden wurde in dieser Studie betrachtet. Es zeigte sich, dass diese durch das „first-line imaging“ mit konventioneller Bildgebung, bestehend aus Becken/Abdomen-CT und Szintigraphie, um insgesamt 10,9 mSv höher und somit mehr als doppelt so hoch lag wie mit der PSMA-PET-CT.

Schlussfolgerung der Autoren Die Genauigkeit der PSMA-PET-CT übertrifft deutlich die einer CT-Untersuchung bzw. einer Szintigraphie und ermöglicht dabei weniger uneindeutige Befunde. Der Einsatz einer PSMA-PET-CT führt in mehr Fällen zur Änderungen der Behandlungsstrategie.

Auch die Kosten seien im Vergleich zu CT und Szintigraphie günstiger. Die überlegene Genauigkeit der PSMA-PET-CT führe zu insgesamt weniger bildgebenden Untersuchungen.

Unter allen betrachteten Gesichtspunkten stellt die PSMA-PET-CT einen geeigneten Ersatz für die konventionelle CT mit Szintigraphie beim Staging von Patienten mit High-risk-Prostatakarzinom und kurativer Therapieintention dar.

Kommentar

Obwohl PET-CT-basierte Staginguntersuchungen bei vielen Tumorentitäten vielversprechende Studienergebnisse bieten, ist ihre Anwendung im klinischen Alltag noch auf sehr spezielle Indikationen begrenzt. Im Falle des Prostatakarzinoms, der zweithäufigsten Krebserkrankung des Mannes in Deutschland [2], hat die PSMA-PET-CT einzig im Rahmen der Rezidivdiagnostik einen Platz in den aktuellen Leitlinien gefunden. Bisher fehlten aber im Rahmen des primären Stagings bei Patienten mit einem Hochrisikoprofil Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien [9]. Daher leistet die proPSMA-Studie einen wertvollen Beitrag für die Einschätzung der PSMA-PET-CT zur Verbesserung des diagnostischen Prozederes. Hofman et al. konnten die diagnostische Überlegenheit der PSMA-PET-CT im Sinne einer deutlich höheren Sensitivität für regionale Lymphknoten- und Fernmetastasen bei mindestens gleichwertiger Spezifität darstellen. Weiterhin lieferte die PSMA-PET-CT mehr eindeutige Befunde als das konventionelle, CT-basierte Verfahren und führte bei ca. 28 % der Patienten zur Änderung der geplanten Therapie. Die PSMA-PET-CT hat somit eine unmittelbare therapeutische Konsequenz, nicht nur im Sinne einer Änderung der Therapieintention. Sie ermöglicht im Falle oligometastasierter Erkrankungen auch den Einsatz von bildgesteuerten Hochpräzisionsbestrahlungen („image-guided radiotherapy“ [IGRT]), welche bereits positive Ergebnisse in klinischen Studien geliefert haben [10].

Die proPSMA-Studie konnte allerdings, bedingt durch das Studiendesign, keinen Effekt auf das Überleben oder die Lebensqualität der Patienten ableiten. Die häufigere Änderung des Therapieregimes mag hierfür ein Indikator sein, jedoch lässt sich dies durch die erhobenen Daten keineswegs belegen. Aufgrund der ohnehin vergleichsweise hohen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei Prostatakarzinomen sind dringend weitere klinische Studien nötig, um die Langzeiteffekte der verbesserten Diagnostik durch die PSMA-PET-CT abschätzen und eine Aufnahme in die Leitlinien erreichen zu können.

Die hohe Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland stellt zudem ein weiteres Problem für den routinemäßigen

Einsatz der PSMA-PET-CT dar: Bei einer Inzidenz von jährlich etwa 145 Fällen pro 100.000 männlichen Einwohnern fallen statistisch gesehen bundesweit etwa 22.500 Patienten in die Hochrisikogruppen III und IV nach UICC, was die Kapazitäten der PET-Diagnostik bei Weitem übersteigt, zumal die PSMA-PET-CT derzeit nur an spezialisierten Zentren angeboten wird. Hofman et al. spekulieren zwar, dass die Gesamtkosten durch die verbesserte Sensitivität und dadurch geringere Zahl an erforderlichen Kontrolluntersuchungen insgesamt eher sinken würden. Jedoch steht dies den enormen Anschaffungskosten für ein flächendeckendes Angebot an PSMA-PET-CT-Untersuchungen gegenüber. Realistischerweise werden derzeit PSMA-PET-CT-Untersuchungen nur in Einzelfällen von den gesetzlichen Krankenkassen bezahlt.

Ein weiterer Schwachpunkt der Studie ist der Vergleich des empfohlenen Verfahrens mit einem CT-basierten Staging, dem die Kontrollgruppe unterzogen wurde. Die deutschen Leitlinien schließen nämlich für das Staging explizit auch MRT-Untersuchungen der Beckenorgane ein, die möglicherweise durch den verbesserten Weichteilkontrast auch eine höhere Sensitivität erreichen könnten. Der entsprechende Vergleich wurde von den Autoren aber nicht adressiert und sollte unbedingt mit weiteren Studien untersucht werden. PET-MRT-Hybridverfahren sind zwar in manchen Zentren bereits etabliert und wurden auch mit dem ^{68}Ga -PSMA-11-Tracer in Studien erprobt [11], jedoch liegt ihre Verfügbarkeit noch deutlich unter der einer PET-CT. Auch die von Hofman et al. propagierte Verminderung der Strahlendosis durch eine PET-CT-Untersuchung sollte mit Vorsicht aufgenommen werden, weil ein MRT-basiertes Staging mit Sicherheit die einfachere Methode ist zur Reduktion der Strahlendosis.

Fazit

Die proPSMA-Studie führte bei Patienten mit Prostatakarzinomen einen sorgfältig geplanten und dann auch realisierten Vergleich der PSMA-PET-CT-Technologie mit den herkömmlichen CT-basierten Stagingverfahren durch. Obwohl noch weitere Studien zur Auswirkung auf Überlebensraten und Lebensqualität nötig sind, belegt sie zweifelsfrei die diagnostische Überlegenheit des PET-Verfahrens. Sie leistet damit einen wichtigen Beitrag zu deren langfristiger Etablierung bei der Diagnostik des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und damit zur Optimierung der Patientenversorgung.

*Cedric Curt Cappel, Denise Dopcke
und Jürgen Dunst, Kiel*

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt C.C. Cappel, D. Dopcke und J. Dunst 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

- Hofman MS 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, multicentre study. *Lancet* 395(10231):1208–1216. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7)
- Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2019) Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. RKI, Berlin
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2018) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, AWMF Registernummer: 043/022OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>. Zugriffen: 24. Okt. 2020
- Sweat SD et al (1998) Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology* 52(4):637–640
- Silver DA et al (1997) Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* 3(1):81–85
- Afshar-Oromieh A et al (2013) PET imaging with a ^{68}Ga [gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40(4):486–495
- Olde Heuvel J et al (2020) Day-to-day variability of ^{68}Ga PSMA-11 accumulation in primary prostate cancer: effects on tracer uptake and visual interpretation. *EJNMMI Res* 10:132
- Maurer T et al (2016) Diagnostic efficacy of ^{68}Ga PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol* 195(5):1436–1443
- Perera M et al (2016) Sensitivity, specificity, and predictors of positive ^{68}Ga -prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 70(6):926–937

10. Marzec J et al (2020) ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-directed IGRT/SBRT for oligometastases of recurrent prostate cancer after initial surgery. *Acta Oncol* 59(2):149–156
11. Grubmüller B et al (2018) PSMA ligand PET/MRI for primary prostate cancer: staging performance and clinical impact. *Clin Cancer Res* 24(24):6300–6307



Kardioonkologie: Herzdosis während einer Radiotherapie im Thoraxbereich

Marciana-Nona Duma¹ · Andrea Wittig¹

Angenommen: 8. Dezember 2020 / Online publiziert: 5. Januar 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund Die Dosis am Herzen ist bei der thorakalen Radiotherapie (TRT) des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) mit einer Übersterblichkeit korreliert. Es ist jedoch oft nicht möglich, das ganze Herz zu schonen. Daher war das Ziel der hier zu kommentierenden Studie, kardiale Substruktur(en) und Dosissschwellenwerte zu definieren, deren Unterschreitung die frühe Letalitätsrate wegen Herztoxizität senken kann.

Patientengut und Methode 14 kardiale Substrukturen wurden an 5 Template-Patienten mit repräsentativer Anatomie konturiert. 1161 NSCLC-Patientendaten wurden nicht rigide auf diesen 5 Template-Patienten registriert und ihre Strahlentherapiedosis aufgezeichnet. Die mittlere und maximale Dosis für jede Substruktur wurden extrahiert und die Mittelwerte für Vorhersagemodelle (Elastic-net-LASSO- und Random-40-Forest-Survival-Modell) bestimmt. Beide Modelle wurden optimiert, um Variablen zu extrahieren, die am meisten zum Gesamtüberleben beitragen. Und die Modellkoeffizienten wurden ausgewertet, um diese Substrukturen auszuwählen. Die wichtigsten Variablen beider Modelle wurden ausgewählt und in multivariablen Cox-proportionalen Hazard-Modellen ausgewertet. Es wurden eine Schwellendosis definiert und Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt.

Ergebnisse 978 Patienten verblieben nach der visuellen QA in der Registrierung. Die Rangfolge der Modellkoeffizienten wählte die maximale Dosis für den rechten Vorhof, die rechte Koronararterie und die Aorta ascendens als die wichtigsten Regionen, die mit dem Überleben assoziiert sind. Die maximale Dosis für die ausgewählte Herzregion zeigte Signifikanz im multivariablen Model (Hazard Ratio 1,01 Gy, $p=0,03$) nach Berücksichtigung des Tumorumfangs ($p<0,001$), des N-Stadiums ($p<0,01$) und des Performance-Status ($p=0,01$). Der Schwellenwert für die maximale Dosis (als Äquivalenzdosis in 2 Gy-Fraktionen – EQD2) lag bei 23 Gy. Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigten einen signifikanten Split (Log-Rang $p=0,008$).

Schlussfolgerung der Autoren Die maximale Dosis für die Herzregionen rechter Vorhof, rechte Koronararterie und Aorta ascendens hat den größten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Es wurde eine maximale EQD2 von 23 Gy ermittelt, die in zukünftigen Studien als Dosisbegrenzung in Betracht gezogen werden sollte.

Kommentar

Die meisten Todesfälle weltweit sind auf kardiopulmonale und onkologische Erkrankungen zurückzuführen [1]. Eine onkologische Therapie kann aber zusätzlich eine kardiopulmonale Belastung sein und negative Auswirkungen auf die Lebenserwartung haben. Die aktuelle, hier kommentierte Studie versucht anhand eines großen Kollektivs mit einer innovativen Technik („image-based data mining“ und Random-forest-survival-Modell) die Frage nach der optimalen Konturierung des Herzens bei der TRT zu beantworten. Die Autoren konnten in ihrer Analyse zeigen, dass der rechte Vorhof, die rechte Koronararterie und die Aorta ascendens prognostisch am wichtigsten sind. Sie empfehlen, eine D_{\max} EQD2 von 23 Gy in der Planung einzuhalten.

Der größte Teil unserer Kenntnisse über den Zeitpunkt und die klinischen Manifestationen der therapieassoziierten

Originalpublikation McWilliam A, Khalifa J, Vasquez Osorio E et al (2020) Novel methodology to investigate the impact of radiation dose to heart sub-structures on overall survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. [published online ahead of print, 2020 Jun 22]. 3016(20)31318–3. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.06.031>.

✉ PD Dr. med. Marciana-Nona Duma
Marciana-Nona.Duma@med.uni-jena.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Jena, Bachstr. 18, DE-07745 Jena, Deutschland

„radiation-induced heart disease“ (RIHD) stammt aus Daten nach Strahlentherapie „gutartiger“ Erkrankungen sowie des M. Hodgkin und des Mammakarzinoms. Im Allgemeinen wurden diese Patienten in einem jüngeren Alter behandelt und lebten lange genug, um die kardialen Veränderungen Jahrzehnte nach der Radiotherapie (RT) aufdecken zu können. Deshalb wurde die symptomatische RIHD als eine Langzeitnebenwirkung betrachtet, die erst Jahrzehnte nach der RT auftritt und somit kein signifikantes Risiko für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Neoplasien und schlechten 5-Jahres-Überlebensraten darstellt.

Jedoch wurde in den letzten Jahren bei Patienten mit NSCLC, die eine Strahlentherapie erhielten, die Herzdosis mit einer höheren Letalität korreliert. Patienten, die im Rahmen der RTOG-0617-Studie dosiseskaliert mit einer Gesamtdosis von 74 Gy behandelt wurden, hatten nur eine mittlere Überlebenserwartung von 20,3 Monaten im Vergleich zu 28,7 Monaten nach einer Gesamtdosis von 60 Gy im Standardarm. In der Analyse wurde die Herzdosis als ein Risikofaktor für die erhöhte Sterblichkeit identifiziert [2]. Das Ergebnis der Studie weist somit ebenfalls eine relevante kardiale Morbidität und sogar Letalität bereits 2–3 Jahre nach TRT auf.

Mehrere retrospektive Studien setzten sich mit der Thematik der Herztoxizität bei der thorakalen RT auseinander. Auch mittlere und niedrige Bestrahlungsdosen können eine Schädigung aller kardialer Strukturen verursachen mit variablen Zeitspannen bis zum Symptombeginn nach TRT [3]. Zum Beispiel zeigte eine gepoolte Analyse aus sechs prospektiven, dosiseskalierten NSCLC-Studien eine kumulative Erhöhung der kardialen Ereignisse [4]. Diese waren sowohl mit der Herzdosis als auch mit dem kardialen Ausgangsrisiko assoziiert. Das Risiko eines Herzereignisses bei Patienten mit einer mittleren Herzdosis (D_{mean}) von <10 Gy, 10–20 Gy oder >20 Gy betrug 4 %, 7 % bzw. 21 %. Eine weitere große retrospektive Studie mit 748 NSCLC-Patienten, die eine mediane PTV-Dosis von 66,0 Gy und eine mediane Herzdosis von 12,3 Gy (D_{mean}) erhielten, zeigte, dass 10,3 % der Patienten mindestens ein unerwünschtes kardiales Ereignis entwickelten nach einem medianen Intervall bis zum ersten Ereignis von 18,5 Monaten [5]. Eine weitere Studie mit 140 NSCLC-Patienten, die mit modernen RT-Techniken 60 bis 66 Gy erhielten, ergab, dass 29 % der Patienten symptomatische kardiale Ereignisse schon 15 Monate nach TRT entwickelten [6].

Zwei wichtige Fragen bleiben aber offen:

1. Da retrospektive Analysen wegen mangelnder Verfügbarkeit von Segmentierungen der kardialen Substrukturen in ihrer Aussage begrenzt sind, muss die Frage beantwortet werden, welche Substrukturen bei der Bestrahlungsplanung am relevantesten sind, wenn das Herz im Ganzen nicht geschont werden kann, und welche Dosis-

grenzwerte an diesen Substrukturen des Herzens beachtet werden müssen.

2. Wie sollte man mit Patienten, die mit einem bekanntermaßen erhöhten kardialen Risiko nach TRT belastet sind, umgehen?

Letztere Frage kann momentan noch nicht abschließend beantwortet werden. Eine kardiale Überwachung asymptomatischer Patienten ist für Teilnehmer an laufenden TRT-Studien (z. B. RTOG 1308) offenbar noch nicht erforderlich. Zwischen 2016 und 2017 veröffentlichten die American Society of Clinical Oncology (ASCO), die Canadian Cardiovascular Society und die European Society of Cardiology (ESC) separate Empfehlungen für die Überwachung und Behandlung kardialer Toxizitäten von onkologischen Behandlungen einschließlich systemischer Chemotherapien und Strahlentherapie [7–9].

Eine in 2020 publizierte Umfrage setzte sich mit dem Bekanntheitsgrad der „guidelines“ (spezifisch mit der „ASCO guideline“) in der strahlentherapeutischen Community der USA auseinander [10]. Die ASCO-Leitlinie war nur 19 % der Befragten bekannt. Nach Durchsicht der Leitlinie waren nur 24 % der Radioonkologen mit den Empfehlungen einverstanden. 41 % waren der Meinung, dass die Leitlinie spezifischer sein müsste, z. B. Anhebung der maximal tolerablen Herzdosis auf 45 Gy statt 30 Gy oder Verwendung einer volumetrischen Dosisangabe und Einbeziehung früherer kardialer Risikofaktoren. Die Ergebnisse dieser Umfrage sind nicht verwunderlich, wenn man berücksichtigt, dass auf allen drei Publikationen (ASCO, CCS und ESC) insgesamt 62 Autoren aufgeführt sind, unter ihnen aber nur ein einziger Radioonkologe (als Koautor der ASCO-Leitlinie). 86 % der Befragten waren übrigens der Meinung, dass Radioonkologen bei der Herzüberwachung von Patienten mit erhöhtem RIHD-Risiko eine aktivere Rolle übernehmen sollten.

Fazit

Anstatt auf eine irreversible und symptomatische RIHD zu warten, könnte die Nutzung des kardialen Monitorings zur proaktiven Suche nach den frühesten Anzeichen von RIHD eine Gelegenheit bieten, medizinische Interventionen zu testen, um kardiale Schäden rückgängig zu machen, abzuschwächen bzw. langfristige, irreversible RIHD zu verhindern.

In der Planung für die TRT sollte eine Herzregion definiert werden, die den rechten Vorhof, die rechte Koronararterie und die Aorta ascendens umfasst, und ein „constraint“ mit einer EQD2 von D_{max} 23 Gy vorgegeben werden.

Eine Zusammenarbeit mehrerer Disziplinen (Kardiologie, medizinische Onkologie, Radioonkologie) ist wün-

schenswert, um das Gesamtüberleben der Patienten weiter zu optimieren.

Marciana-Nona Duma, Jena

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M.-N. Duma und A. Wittig 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

- Murphy SL et al (2017) Deaths: final data for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 66(6):1–75
- 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(2):187–199
- Wittig A, Engenhart-Cabillic R (2011) Cardiac side effects of conventional and particle radiotherapy in cancer patients. *Herz* 36(4):311–324
- Wang K et al (2017) Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol* 35(13):1387–1394
- Atkins KM et al (2019) Cardiac radiation dose, cardiac disease, and mortality in patients with lung cancer. *J Am Coll Cardiol* 73(23):2976–2987
- Yegya-Raman N et al (2018) Dosimetric predictors of symptomatic cardiac events after conventional-dose chemoradiation therapy for inoperable NSCLC. *J Thorac Oncol* 13(10):1508–1518
- Armenian SH et al (2017) Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 35(8):893–911
- Virani SA et al (2016) Canadian Cardiovascular Society guidelines for evaluation and management of cardiovascular complications of cancer therapy. *Can J Cardiol* 32(7):831–841
- Zamorano JL et al (2016) 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37(36):2768–2801
- Amin NP et al (2020) Cardiac monitoring for thoracic radiation therapy: survey of practice patterns in the United States. *Am J Clin Oncol* 43(4):249–256



Präoperative Radiotherapie plus Resektion vs. Operation allein bei Patienten mit primärem retroperitonealem Sarkom (EORTC-62092: STRASS): eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie

Gerhard G. Grabenbauer^{1,2}

Angenommen: 8. Dezember 2020 / Online publiziert: 5. Januar 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund und Ziele Im Gegensatz zur Situation beim Extremitätensarkom gilt der Stellenwert der Radiotherapie bei einem retroperitonealen Sarkom als weniger gesichert. Ziel dieser Studie war es daher, den Nutzen einer präoperativen Bestrahlung (RT), gefolgt von einer Resektion (Op.), im Vergleich zur alleinigen Op. zu untersuchen [1].

Patienten und Methoden Die EORTC-62092-Studie [1] randomisierte erwachsene Patienten mit einem histologisch gesicherten retroperitonealen Sarkom in zwei Behandlungsarme: Sofortige Op. vs. präoperative RT mit 50,4 Gy in 28 Fraktionen (meist IMRT), gefolgt von einer Op. nach 4–8 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Überlebensrate ohne abdominelles Rezidiv.

Ergebnisse Von 2012 bis 2017 wurden von insgesamt 31 Institutionen 266 Patienten rekrutiert und randomisiert, 133 in jeden Arm. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 43 Monate. Die Verteilung der histologischen Subtypen war in beiden Armen ähnlich: Liposarkome 74–75 %, Leiomyosarkome 12–17 %, andere 8–14 %. Zu ca. 30 % lagen Low-grade-Sarkome vor, zu ca. 45 % Intermediate- und High-grade-Sarkome. Tatsächlich hatten 96 % der Patienten im alleinigen Op.-Arm die radikale Resektion und 89 % der Patienten im Kombinationsarm die RT mit nachfolgender Op. Perioperative Komplikationen wurden bei 27 % nach

alleiniger Op. und bei 37 % der Patienten im Kombinationsarm gesehen (Transfusionsrate: 19 % vs. 29 %).

In der Intention-to-treat-Analyse (ITT) betrug die mediane rezidivfreie Überlebenszeit nach alleiniger Op. 5 Jahre und im RT+Op.-Arm 4,5 Jahre (HR 1,01, 95 %-CI 0,71–1,44, $p=0,95$). Entsprechend waren auch die „3-Jahres-Überlebensraten ohne abdominelles Rezidiv“ gleich (58,7 % vs. 60,4 %).

Nach Ausschluss von 19 Patienten (sog. „Post-hoc-Analyse“), die unter der Radiotherapie progredient waren (aber dennoch komplett operiert wurden) oder „unfit“ wurden, waren die 3-Jahres-Überlebensraten mit 62,2 % vs. 71,3 % höher im Kombinationsarm (HR 0,78, 95 %-CI 0,53–1,16). In der Subgruppe der Liposarkome waren insgesamt 65 Rezidive zu verzeichnen (39 nach alleiniger Op. vs. 26 nach RT+Op.), was sich in einer verbesserten 3-Jahres-Überlebensrate mit 65 % auf 76 % niederschlug (HR 0,62, 95 %-CI 0,38–1,02).

Schlussfolgerung der Autoren Die präoperative RT sei bei retroperitonealen Sarkomen keine Standardbehandlung.

Kommentar

Retroperitoneale Sarkome sind eine seltene und zusätzlich noch relativ heterogene Tumorentität. Umso verdienstvoller ist es, qualitativ hochwertige Daten zur Evidenz verschiedener Behandlungsmodalitäten zu generieren, was der EORTC mit der hier vorgelegten STRASS-Studie gelungen ist. Zweifelsohne ist – rein formal gesehen – die Schlussfolgerung der Autoren, der zufolge der präoperativen Radiotherapie kein Stellenwert zuzumessen sei, als korrekt anzusehen. Aus radioonkologischer Sicht allerdings bedarf es einer kritischen Stellungnahme.

Originalpublikation Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C et al (2020) Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21(10):1366–1377

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

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

² Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

1. Nachbeobachtungszeit zu knapp

Mit lediglich 3,6 Jahren ist die mediane Nachbeobachtungszeit zur wirklichen Beurteilung des Langzeitverlaufs eines retroperitonealen Sarkoms und damit zur Definition des Stellenwerts einer Radiotherapie zu knapp. Größere (wenn auch retrospektive) Studien [2] zeigen, dass zwar die Rate an Fernmetastasen mit 21 % (95 %-CI 19,0–24,6) nach 5, 8 und 10 Jahren stabil blieb, jedoch die Lokalrezidivraten stetig anstiegen: Nach 5 Jahren betrug die kumulative Inzidenz 25,9 % (95 %-CI 23,1–29,1), nach 8 Jahren 31,3 % (95 %-CI 27,8–35,1) und nach 10 Jahren 35 % (95 %-CI 30,5–40,1). Dieser Sachverhalt deckt sich mit den klinischen Erfahrungen.

2. Fehlende Stratifikation nach Histologie und Grading

Eine Subgruppenanalyse wird seitens der Autoren nicht angeboten, da offenbar keine Stratifikation nach histologischer Entität und Grading vorgesehen war. Es wurde zwar nach WHO-Performance-Status und Institution, jedoch nicht nach den genannten Kriterien stratifiziert. Dennoch bleibt das positive Signal in der Subgruppe der Patienten mit Liposarkom, welches eine Halbierung der Lokalrezidive nach der Kombinationsbehandlung aus RT und Op. im Vergleich zur alleinigen Op. zeigt.

3. Zielvolumendefinition und Rezidivmuster

Das Studienprotokoll sah eine Festlegung des klinischen Zielvolumens (CTV) als „geografische Expansion“ des makroskopischen Tumolvolumens (GTV) um 5–6 mm vor, was fraglos für ein aggressives Sarkom als zu knapp angesehen werden muss. Zudem werden in der Publikation keine Daten zum etwaigen Rezidivmuster präsentiert, was in diesem Licht besonders von Interesse gewesen wäre und den geringen Effekt der RT erklären könnte.

4. Erhöhte Toxizität

Die Autoren beschreiben relativ hohe Raten an akuter Toxizität vom CTC-Grad 3–4, so z. B. eine Lymphopenie bei 77 %, eine Anämie bei 12 % und eine Hypalbuminämie bei 12 % nach RT und Op. Diese waren nach alleiniger Op. deutlich geringer ausgeprägt. Eine wirkliche Per-protocol-Behandlung fand demnach bei 128/133 (96 %) im Op.-Arm, aber nur bei 119/133 (89 %) der Patienten im RT + Op.-Arm statt, was ggf. auch die ungünstigen Ergebnisse der ITT-Analyse erklärt. In jedem Fall sollte eine hinreichende supportive Therapie im Zusammenhang mit der abdominalen Radiotherapie der relativ großen retroperitonealen Volumina geboten sein, zumal andere Autoren [3] von einer a priori bestehenden Malnutrition bei mindestens 50 % der Patienten berichten.

Fazit

Rein formal kann durchaus die präoperative RT in der Subgruppe der retroperitonealen Liposarkome auf der Basis der hier diskutierten Daten empfohlen werden. Im Übrigen bleibt die gesicherte Indikation [4, 5] zur postoperativen RT (ggf. unter Einschluss der intraoperativen RT) davon unberührt.

Gerhard G. Grabenbauer, Coburg

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt G.G. Grabenbauer gibt 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. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C et al (2020) Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21(10):1366–1377
2. Gronchi A, Strauss DC, Miceli R et al (2016) Variability in patterns of recurrence after resection of primary retroperitoneal sarcoma (RPS): a report on 1007 patients from the multi-institutional collaborative RPS working group. *Ann Surg* 263:1002–1009
3. Previtali P, Fiore M, Colombo J et al (2020) Malnutrition and perioperative nutritional support in retroperitoneal sarcoma patients: results from a prospective study. *Ann Surg Oncol* 27(6):2025–2032
4. Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO et al (2016) Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol* 17(7):966–975
5. Albertsmeier M, Rauch A, Roeder F et al (2018) External beam radiation therapy for resectable soft tissue sarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 25(3):754–767



PORTEC-3-Studie für Endometriumkarzinome mit hohem Risiko: Auswirkungen der molekularen Klassifizierung auf die Prognose und den Nutzen einer adjuvanten Therapie

Simone Marnitz^{1,2} · Birgid Schömig-Markiefka^{2,3}

Angenommen: 8. Dezember 2020 / Online publiziert: 5. Januar 2021
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Hintergrund und Ziel der Arbeit Die randomisierte Studie PORTEC-3 [1] untersuchte den Nutzen einer kombinierten adjuvanten Radiochemotherapie (RCTX) gefolgt von Chemotherapie (CTX) und Strahlentherapie (RCTX-CTX) gegenüber der alleinigen Strahlentherapie (RTX) bei Frauen mit Endometriumkarzinom (EC) und hohem Risiko. Die Risikoklassifikation erfolgte nach den bis dato üblichen klinischen Prognosefaktoren FIGO-Stadium, Grading, Myometriuminfiltration und Alter. Für die vorliegende Arbeit [2] wurde das Tumormaterial der Patientinnen der PORTEC-3-Studie genomisch klassifiziert. Der Krebsgenomatlas [3] sieht dafür eine neue, von den oben genannten klinischen Faktoren weitgehend unabhängige Risikobewertung aufgrund molekularer Subtypen vor. Das onkologische Outcome im Standard- und Experimentalarm der PORTEC-3-Studie wurde entsprechend genomisch reevaluiert.

Methode und Patientengut In Paraffin eingebettete Gewebe von 423 einwilligenden Patienten wurden gesammelt. Eine Immunhistochemie für p53- und Mismatchrepair(MMR)-Proteine und DNA-Sequenzierung für die POLE-Exonuklease-Domäne wurden durchgeführt, um Tumoren als p53-abnorm (p53abn), POLE-ultramutiert

Originalpublikation Leon-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileshkin LR, Mackay HJ, Leary A, Nijman HW, Singh N, Pollock PM, Bessette P et al (2020) Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: Impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 38(29):3388–3397

✉ Prof. Dr. Simone Marnitz
simone.marnitz-schulze@uk-koeln.de

¹ Klinik für Radioonkologie, CyberKnife und Strahlentherapie, Uniklinik Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland

² Centrum für Integrierte Onkologie, Köln/Bonn, Deutschland

³ Institut für Pathologie, Uniklinik Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland

(POLEmut), MMR-defizient (MMRd) oder ohne spezifisches molekulares Profil (NSMP) zu klassifizieren. Der primäre Endpunkt war das rezidivfreie Überleben (RFS). Für die Analyse wurden die Kaplan-Meier-Methode, der Log-rank-Test und das Cox-Modell verwendet.

Ergebnisse Die molekulare Analyse war in 410 Hochrisiko-EC (97 %) erfolgreich und identifizierte die 4 Untergruppen von EC: 93 (22,7 %) Tumoren mit p53-Mutationen, 51 (12,4 %) POLE-mutiert, 137 (33,4 %) MMRd (=MSI), 129 (31,5 %) ohne spezielles molekulares Profil (= NSMP bzw. „copy number low“). In der Gruppe der p53-mutierten EC fand sich ein hoher Prozentsatz seröser Karzinome (49,5 %), POLEmut-EC waren überwiegend gering differenzierte, endometrioide Karzinome (56,9 %) und NSMP-EC überwiegend hoch- und mittelgradig differenzierte endometrioide Karzinome (72,9 %).

Das 5-Jahres-RFS betrug 48 % für Patienten mit p53-mutierten EC, 98 % für POLE-mutierte EC, 72 % für MMRd-EC und 74 % für NSMP-EC ($P < 0,001$). Das 5-Jahres-RFS nach RCTX-CTX für p53abn-EC betrug 59 % vs. 36 % mit RTX ($P = 0,019$); 100 % gegenüber 97 % bei Patienten mit POLE-mutierten EC ($P = 0,637$); 68 % gegenüber 76 % ($P = 0,428$) für MMRd-EC; und 80 % gegenüber 68 % ($P = 0,243$) für NSMP-EC.

Schlussfolgerung der Autoren Die molekulare Klassifizierung hat einen hohen prognostischen Wert bei Hochrisiko-EC mit signifikant verbessertem RFS mit adjuvanter RCTX-CTX für p53mut-Tumoren, unabhängig vom histologischen Typ. Patienten mit POLEmut-EC hatten in beiden Studienarmen ein ausgezeichnetes RFS. Die molekulare Klassifizierung der EC sollte in die Risikostratifizierung dieser Patienten sowie in künftige Studien einbezogen werden, um bestimmte Untergruppen von Patienten anzusprechen.

Kommentar

Die molekulare Klassifikation von Endometriumkarzinomen hat eine neue Welt in der prognostischen Klassifikation eröffnet [4, 5]. Sie bietet den Schlüssel zum Verständnis der inkonklusiven Ergebnisse ganzer Studiengenerationen beim Endometriumkarzinom. War die Studiengeneration PORTEC-1 für die intermediäre Prognosegruppe darauf fokussiert, den Wert der EBRT vs. Nachbeobachtung zu untersuchen [6], stand bei der PORTEC-2-Studie der Vergleich perkutaner Radiotherapie (EBRT) vs. vaginale Brachytherapie (VBT) im Vordergrund. Beide Studien zeigten, dass die pelvine und vaginale lokoregionäre Kontrolle mittels EBRT signifikant verbessert werden konnte, die vaginale Rezidivrate mittels VBT effektiv gesenkt wird, dies aber keinen Effekt auf das Überleben hat, was aber auch nicht Endpunkt der Studien war.

Schon damals vermutete man, dass Subgruppen („high intermediate risk“) ggf. doch von der perkutanen Strahlentherapie quoad vitam profitieren würden [7, 8]. Aus der Betrachtung der Ergebnisse war klar, dass ein Teil der Patientinnen sowohl ein erhöhtes Lokalrezidiv- als auch ein Fernmetastasierungsrisiko in sich trägt. Als logische Konsequenz widmete sich die nächste Studiengeneration (PORTEC-3, GOG-258, GOG 249; [1, 9, 10]) dem Effekt der Radiochemotherapie (RCTX)+CTX vs. RTX bzw. der Chemotherapie vs. RCTX bzw. der CTX+VBT vs. EBRT. Auch die Ergebnisse dieser Studien lassen bei kritischer Betrachtung keine klaren Empfehlungen zu [11, 12].

Vor diesem Hintergrund ist die Reklassifizierung der Patientinnen der PORTEC-3-Studie hochaktuell und von großer klinischer Relevanz. Der PORTEC-Studiengruppe ist hiermit eine aufwendige Arbeit gelungen, die anzuerkennen ist. Obwohl sie bestätigt, was für andere Kohorten bereits nachgewiesen ist, gibt es inhaltliche Schwächen, die diskutiert werden müssen.

Zunächst bestätigt sich, dass Patientinnen mit p53-mutierten Tumoren die schlechteste Prognose aufweisen. Da diese überdurchschnittlich häufig eine große Schnittmenge mit den serösen Karzinomen aufweisen, erklärt sich, warum die Subgruppenanalyse der PORTEC-3-Studie für die serösen Karzinome einen großen „benefit“ bzgl. der RCTX+CTX im Vergleich zur RTX allein aufweist. Geht man in die Details der Subgruppen, fällt in der vorliegenden Arbeit Folgendes auf:

1. 51 Patientinnen der Studie sind POLE-mutiert, sie profitieren überhaupt nicht von einer adjuvanten Therapie, weder von der Radio- noch von der Radiochemotherapie und wären damit nur einer unnötigen Toxizität ausgesetzt (siehe Abb. 3c und d).
2. 129 Patientinnen sind der NSMP-Gruppe zuzuordnen und haben in keiner Weise von der Chemotherapie pro-

fitiert. Ob diese Patientinnen von der EBRT profitiert haben, ist fraglich (Abb. 3g und h im Manuskript).

3. 137 Patientinnen waren als MMRd klassifiziert, und hier ist ein „Benefit“ der EBRT unklar, wird aber ebenfalls nicht diskutiert. Ein „Benefit“ durch die Chemotherapie ist hier nicht gegeben, bedeutet also auch eine Übertherapie (Abb. 3e und f im Manuskript).
4. Die wichtige Frage, ob nodal positive Patientinnen unabhängig von der genomischen Klassifikation von einer RCTX+CTX profitieren, kann die Studie nicht beantworten, da lediglich 40 % der Patientinnen lymphonodektomiert wurden. Die PORTEC-3-Studie weist nur für das Mischkollektiv der Stadium-III-Patientinnen einen Vorteil durch die Radiochemotherapie auf. Dies ist z. B. für die nodal negative FIGO-III-Patientin mit POLE-Mutation erst einmal nachzuweisen.

Fazit

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Editoren des JCO die Chance verpasst haben, anhand der durchaus methodisch beeindruckenden Reanalyse eine kritische Diskussion anzustoßen, wie viele Patientinnen in den letzten Jahrzehnten mit der Diagnose eines Endometriumkarzinoms innerhalb und außerhalb klinischer Studien sowohl eine gravierende Unter- als auch eine potenziell schädigende Übertherapie in Unwissenheit einer besseren Risikostratifizierung erhalten haben und wie viel besser in Zukunft unter Einsatz der genomischen Klassifizierung die Patientenselektion, Personalisierung von Radio- und Chemotherapie und Vermeidung unnötiger Toxizität gelingen werden. Eine mögliche Übertherapie der POLE-mutierten Patientinnen wird nur ganz am Rande erwähnt, oder auch die unklare Situation für NSMP-EC oder MMRd-EC. Stattdessen bleibt die Diskussion der Autoren des Papers im Wesentlichen beim Applaus für die eigenen Daten, insbesondere der Radiochemotherapie bei den p53-mutierten Patientinnen stecken. Die kritische Diskussion sollte aber nun auch das Konzept der PORTEC-4a-Studie umfassen, da die hier kommentierte Arbeit zumindest eines geklärt hat: Die p53-mutierten Patientinnen brauchen beides – eine Radio- und eine Chemotherapie. Hier muss die nächste Studiengeneration anknüpfen.

Simone Marnitz und Birgid Schömig-Markiefka, Köln

Interessenkonflikt S. Marnitz und B. Schömig-Markiefka geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB et al (2018) Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:295–309
2. Leon-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileshkin LR, Mackay HJ, Leary A, Nijman HW et al (2020) Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 38:3388–3397
3. Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, Carbone L, Guida M, Insabato L, Zullo F (2019) TCGA molecular groups of endometrial cancer: pooled data about prognosis. *Gynecol Oncol* 155:374–383
4. Marnitz S, Walter T, Köhler C, Mustea A, Schömig-Markiefka B (2020) The brave new world of endometrial cancer: future implications for adjuvant treatment decisions. *Strahlenther Onkol* 196:963–972
5. Marnitz S, Walter T, Schömig-Markiefka B, Engler T, Kommos S, Brucker SY (2020) A modern approach to endometrial carcinoma: Will molecular classification improve precision medicine in the future? *Cancers (Basel)* 12(9):2577
6. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC et al (2011) Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:e631–e638
7. Ko E, Funk M, Brewster W (2011) Have PORTEC 1 and GOG 99 changed practice patterns in the United States? *Gynecol Oncol* 121:S100–S100
8. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens L, van der Steen-Banasik EM et al (2018) Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 119:1067–1074
9. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, Mannel RS et al (2019) Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 37:1810–1818
10. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, Moxley KM et al (2019) Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 380:2317–2326
11. Marnitz S, Köhler C, Gharbi N, Kunze S, Jablonska K, Herter J (2018) Evolution of adjuvant treatment in endometrial cancer—no evidence and new questions? *Strahlenther Onkol* 194(11):965–974
12. Walter T, Marnitz S (2020) Clinical implications of the PORTEC-3 trial for the treatment of high-risk endometrial cancer. *Strahlenther Onkol* 196:410–413