



Superoxiddismutasemimetikum (GC4419) vs. Placebo zur Reduktion von schweren oralen Mukositiden infolge simultaner Radiochemotherapie mit Cisplatin bei Kopf-Hals-Tumoren: randomisierte, doppelblinde Phase-IIb-Studie

Irenäus A. Adamietz¹

Online publiziert: 19. Juni 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Hintergrund Die orale Mukositis (OM) ist eine häufige und stark beeinträchtigende Nebenwirkung der Strahlentherapie (RT) bei Kopf- und Halstumoren, die fast immer eine Intervention im Rahmen von Supportivmaßnahmen erfordert. Das Ziel dieser multiinstitutionellen, randomisierten, doppelblinden Phase-IIb-Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von GC4419, eines Superoxiddismutasemimetikums zur Reduktion oraler Mukositis, gegenüber einem Placebo zu eruieren [1].

Patientengut und Methoden In die multizentrische, prospektive Studie wurden insgesamt 223 Patienten aus 44 Institutionen in den USA und Kanada mit einem lokal fortgeschrittenen Mundhöhlen-/Oropharynxkarzinom eingeschlossen. Alle Patienten wurden einer definitiven oder postoperativen Radiochemotherapie (RCT) unterzogen. Die Gesamtstrahlendosis am Oropharynx betrug 60–72 Gy (minimale Dosis an mindestens zwei Lokalisationen der oralen Schleimhaut >50 Gy). Als Technik kam bei allen Patienten eine IMRT zur Anwendung. Simultan wurde Cisplatin (wöchentlich oder alle 3 Wochen) verabreicht. Alle Patienten erhielten vor jeder IMRT-Fraktion entweder GC4419 intravenös als 60-minütige Infusion oder ein Placebo. Randomisiert wurde zwischen einer Dosierung von 30 mg ($n=73$) oder 90 mg ($n=76$) sowie Placebo ($n=74$). Der WHO-Grad der OM wurde während der Behandlung

zweiwöchentlich und bis zu 8 Wochen nach Beendigung der Therapie alle 14 Tage evaluiert. Der primäre Endpunkt war die Dauer der schweren OM, die für jede aktive Dosisstufe gegenüber dem Placebo getestet wurde (zweiseitige Intention-to-treat-Analyse bei $p=0,05$). Für die Klassifizierung von unerwünschten Ereignissen wurde die Version 4.03 der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute verwendet. Patienten- und Tumormerkmale sowie die Therapiecharakteristika waren in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Als primäre und sekundäre abhängige Variable wurden Dauer, Inzidenz und Schweregrad der OM statistisch evaluiert.

Ergebnisse Die höhere Dosierung von GC4419 (90 mg) führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion der schweren oralen Mukositis ($p=0,024$; Median 1,5 vs. 19 Tage). Die Inzidenz der schweren oralen Mukositis (43 % vs. 65 %; $p=0,009$) und der Schweregrad (Grad-4-Inzidenz, 16 % vs. 30 %; $p=0,045$) wurden ebenfalls signifikant verbessert. Die 30-mg-Dosierung zeigte Werte, die zwischen der höheren Dosierung und Placebo lagen. Das Nebenwirkungsprofil war in allen Armen vergleichbar. Eine spezifische Toxizität von GC4419 wurde nicht festgestellt. Die 2-Jahres-Nachbeobachtung der Tumorkontrolle ist noch nicht abgeschlossen.

Schlussfolgerungen der Autoren GC4419 mit einer täglichen Dosis von 90 mg führt zu einer signifikanten, klinisch relevanten Reduzierung der radiogenen oralen Mukositis (Dauer, Inzidenz und Schweregrad). Das Nebenwirkungsprofil dieser Medikation ist akzeptabel. Eine nachfolgende Phase-III-Studie (ROMAN) hat begonnen [2].

Originalpublikation Anderson CM, Lee CM, Saunders DP et al (2019) Phase IIb, randomized, double-blind trial of GC4419 versus placebo to reduce severe oral mucositis due to concurrent radiotherapy and cisplatin for head and neck cancer. *J Clin Oncol* 37(34):3256–3265. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01507>

✉ Prof. Dr. med. Irenäus A. Adamietz
irenaeus.adamietz@elisabethgruppe.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie, Marien Hospital Herne Universitätsklinik, Ruhr-Universität Bochum, Hölkeskampring 40, 44625 Herne, Deutschland

Kommentar

Behandlung der radiogenen Mukositis mit Mimetika der Superoxiddismutase (SOD) – Sinn oder Unsinn? Die zweite randomisierte Studie zur Wirksamkeit von GC4419 zeigt sehr gute Ergebnisse [1]. Die vorliegenden Daten und diejenigen aus publizierten Studien haben die FDA dazu bewegt, ein beschleunigtes Zulassungsverfahren einzuleiten [1, 3, 4]. Bedeutet nun der Einsatz der SOD-Mimetika den Durchbruch bei der Prophylaxe bzw. Behandlung der radiogenen Mukositis?

Die iatrogene orale Mukositis bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, charakterisiert durch Entzündung, Atrophie und Abbau der Schleimhaut oder der Auskleidung der Mundhöhle, gehört zur täglichen strahlentherapeutischen Erfahrung. Die damit assoziierten Schmerzen, Odynodysphagie, Dysgeusie, verminderte orale Nahrungsaufnahme und systemische Infektionen stellen alle Strahlentherapeuten vor therapeutische Herausforderungen und kompromittieren gelegentlich den onkologischen Behandlungserfolg.

Die Behandlung der radiogenen Mukositis ist multifaktoriell. Seit Langem wird diesbezüglich den radioprotektiven Substanzen ein hohes therapeutisches Potenzial zugeschrieben. Die manganhaltige Verbindung GC4419 gehört zusammen mit Amifostin, Palifermin und RRx-001 zu den Radioprotektiva mit potenziellem oder geprüftem klinischem Effekt [3].

Eine übermäßige Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies wie Superoxid (radikales O_2) spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Mukositis. Das antioxidative Enzym Superoxiddismutase (SOD) entgiftet Superoxide durch Umwandlung in das relativ stabile und schlecht reaktive Oxidationsmittel Wasserstoffperoxid (H_2O_2). Dieser Effekt scheint eine klinisch messbare Reduktion der oralen Mukositis herbeiführen zu können.

Der indirekte Effekt der Strahlentherapie ist ebenfalls von der Radikalüberproduktion abhängig. Die Absorption von ionisierender Strahlung unterbricht direkt chemische Bindungen in Zellmolekülen oder verursacht Schäden durch Bildung von Radikalen, die mit nahegelegenen Molekülen reagieren und Proteine, Lipide und Nukleinsäuren schädigen. Die Summe aus Basenschäden, Zuckerschäden, Einzel- oder Doppelstrangbrüchen der DNA führt zum Zelltod [5]. Wird die Menge der Radikale reduziert, liegt die Befürchtung nahe, dass der zytotoxische Effekt am Tumor reduziert sein könnte. Die Befürworter der Substanz argumentieren jedoch, dass GC4419 Superoxid selektiv in ein H_2O_2 -Molekül zerlegt, das selbst ein eigenständiges Oxidationsmittel ist und somit ebenfalls einen zytotoxischen Effekt am Tumor entfalten kann.

Strahlenbiologischen Erkenntnissen folgend, spielt die Vernichtung basaler Stammzellen der Schleimhaut eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der radiogenen Muko-

sitis. Der gleiche Mechanismus liegt der Tumorkontrolle durch Strahlentherapie zugrunde. Es wird interessant sein zu verfolgen, ob und wie die beschriebenen Wirkungen des SOD-Mimetikums zwischen den beiden Stammzellarten differenzieren können. Sollte GC4419 diese Wirkung entfalten, könnte es trotz recht aufwendiger Applikation künftig eine wichtige Rolle in der multifaktoriellen Behandlung der radiogenen Mukosaschäden einnehmen.

Fazit

Die Aufgabe des Radioonkologen ist in erster Linie die Tumorbekämpfung und erst in zweiter Linie die Kontrolle der radiogenen Mukositis. Aus diesem Grund sollte man künftig genau auf die Tumorkontrolle achten, wenn SOD-Mimetika eingesetzt werden. Inwieweit GC4419 diesen Anforderungen gerecht wird, müssen die künftigen Studien zeigen. Sollten die Parameter der Tumorkontrolle dabei kompromittiert sein, könnte es der Substanz so ergehen wie damals Amifostin, einer Substanz, bei der ein protektiver Tumoreffekt nie sicher ausgeschlossen werden konnte.

Irenäus A. Adamietz, Herne

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt I.A. Adamietz 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

- Anderson CM, Lee CM, Saunders DP, Curtis A, Dunlap N, Nangia C, Lee AS, Gordon SM, Kovoov P, Arevalo-Araujo R, BarAd V, Peddada A, Colvett K, Miller D, Jain AK, Wheeler J, Blakaj D, Bonomi M, Agarwala SS, Garg M, Worden F, Holmlund J, Brill JM, Downs M, Sonis ST, Katz S, Buatti JM (2019) Phase IIb, randomized, double-blind trial of GC4419 versus placebo to reduce severe oral mucositis due to concurrent radiotherapy and cisplatin

- for head and neck cancer. *J Clin Oncol* 37(34):3256–3265. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01507>
2. Holmlund J, Brill JM, Lee CM, Saunders D, Sonis ST, Downs M, Anderson CM (2019) Roman: Reduction in oral mucositis with avasopasem manganese (GC4419)—Phase 3 trial in patients receiving chemoradiotherapy for locally-advanced, non-metastatic head and neck cancer. *J Clin Oncol* 37(15_suppl):TPS6096–TPS6096. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS6096
 3. Oronsky B, Goyal S, Kim MM, Cabrales P, Lybeck M, Caroen S, Oronsky N, Burbano E, Carter C, Oronsky A (2018) A review of clinical radioprotection and chemoprotection for oral mucositis. *Transl Oncol* 11(3):771–778. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.03.014>
 4. Anderson CM, Sonis ST, Lee CM, Adkins D, Allen BG, Sun W, Agarwala SS, Venigalla ML, Chen Y, Zhen W, Mould DR, Holmlund JT, Brill JM, Buatti JM (2018) Phase 1b/2a trial of the superoxide dismutase mimetic GC4419 to reduce chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral cavity or oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100(2):427–435. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.10.019>
 5. Okunieff P, Swarts S, Keng P, Sun W, Wang W, Kim J, Yang S, Zhang H, Liu C, Williams JP, Huser AK, Zhang L (2008) Antioxidants reduce consequences of radiation exposure. *Adv Exp Med Biol* 614:165–178. https://doi.org/10.1007/978-0-387-74911-2_20



Adjuvante Chemotherapie in der Behandlung der Urothelkarzinome des oberen Harntraktes

Lea Pape · Johanna Richter · Jürgen Dunst¹

Online publiziert: 19. Juni 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Hintergrund Beim Urothelkarzinom des oberen Harntraktes (UTUC) handelt es sich um eine eher seltene maligne Erkrankung mit einer Inzidenz von 2 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr. Die UTUCs machen nur 5–10% aller Urothelkarzinome aus [1, 2]. Obwohl sowohl das Blasenkarzinom als auch das UTUC aus dem Übergangsepithel entstehen, zeigen sich doch Unterschiede hinsichtlich Genarrangements, initialdiagnostischem Stadium und Prognose [3–5]. Hinsichtlich der Prognose schneiden UTUCs im Vergleich zu dem Urothelkarzinom der Blase schlechter ab, da sie häufiger in höheren Stadien diagnostiziert werden [6]. Bisher besteht die Standardtherapie für das fortgeschrittene UTUC aus einer radikalen Nephroureterektomie, gefolgt von klinischen und radiologischen Nachbeobachtungen. Fortgeschrittene UTUC zeigen unter dieser Therapie eine schlechte Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten unter 50% [1]. Bisherige Studien zum ergänzenden Einsatz von Chemotherapie sind vornehmlich retrospektiv und mit geringer statistischer Aussagekraft [7–12]. Aufgrund der geringen Datenlage konnten deshalb bisher keine Empfehlungen zum Einsatz einer perioperativen Chemotherapie beim UTUC gegeben werden [1, 7]. Die in 2020 veröffentlichte POUT-Studie („Peri-Operative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer“) stellt nun die größte multizentrische, prospektive und randomisierte Phase-3-Studie zur Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie nach Nephroureterektomie (NUE) bei Patienten mit UTUC dar.

Patientengut und Methoden Einschlusskriterien für die Studie waren: Metastasenfreiheit (M0), lokal fortgeschrittenes Tumorstadium oder Lymphknotenbefall sowie eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von mindestens 30 ml/min. Das Therapiekonzept bestand aus einer adjuvanten Chemotherapie mit 4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen, die innerhalb von 90 Tagen nach der NUE (plus Exzision klinisch/radiologisch auffälliger Lymphknoten) begonnen wurde. Alle Patienten in der Interventionsgruppe erhielten an den Tagen 1 und 8 Gemcitabin sowie zusätzlich am Tag 1 Cisplatin, sofern die GFR ≥ 50 ml/min betrug. Bei niedrigerer GFR wurde Cisplatin durch Carboplatin ersetzt. Sowohl die Interventions- als auch die Kontrollgruppe wurden in regelmäßigen Abständen über im Median 30 Monate klinisch und radiologisch kontrolliert, die unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie erfasst und ein standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität ausgefüllt. Als primärer Endpunkt der Studie wurde das „disease free survival“ (DFS) festgelegt; Ereignisse waren Rezidive, Metastasen oder Tod. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die Compliance, die kurzfristige und langfristige Toxizität der Behandlung sowie die Lebensqualität.

Ergebnisse Im Zeitraum von Juni 2012 bis November 2017 wurden 261 Patienten an 57 Studienstandorten rekrutiert, wovon in der Randomisierung 132 Patienten der Chemotherapiegruppe und 129 Patienten der Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Das mittlere Alter der Patienten betrug 68,5 Jahre. 94% der Patienten wurden im Stadium pT2/T3 diagnostiziert, 91% hatten keinen Lymphknotenbefall, wobei bei fehlenden histopathologischen Ergebnissen die Bewertung der Bildgebung ausschlaggebend war. Die GFR der Patienten lag bei 64% aller Teilnehmer bei ≥ 50 ml/min. Auf Empfehlung des unabhängigen Datenüberwachungsausschusses wurde die Patientenrekrutierung vorzeitig beendet, nachdem bereits frühzeitig das Kriterium der Wirksamkeit erreicht worden war. Die bereits erhobenen Daten zeigten innerhalb der Interventionsgruppe weniger krankheitsbezogene Ereignisse (27% im Vergleich zu 47% in der Kontrollgruppe). Die adjuvante Chemotherapie reduzierte dabei das

Originalpublikation Birtle A, Johnson M, Chester J et al (2020) Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 6736(20):1–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30415-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30415-3)

✉ Prof. Dr. med. Jürgen Dunst
Juergen.Dunst@uksh.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Feldstr. 21, 24105 Kiel, Deutschland

Risiko für das Auftreten von Rezidiven um 55 % („hazard ratio“ [HR]=0,45, 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) 0,3–0,68, $p=0,0001$). Im Vergleich der Schätzungen des krankheitsfreien 3-Jahres-Überlebens präsentierte die Chemotherapiegruppe mit 71 % (95 %-KI: 61–78) wesentlich bessere Werte als die Kontrollgruppe mit 46 % (95 %-KI: 11–38). Auch nach einer Angleichung bekannter prognostischer Faktoren blieb der Effekt der Chemotherapie unverändert; er war in allen Prognosegruppen ähnlich. In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein signifikanter Effekt nur bei Patienten der Gemcitabin-Cisplatin-Gruppe (HR=0,35, $p=0,0002$). In der mit Gemcitabin/Carboplatin behandelten Subgruppe war der Effekt geringer und nicht signifikant (HR=0,66, $p=0,21$). Der Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte allerdings aufgrund der vorzeitigen Veröffentlichung der Daten noch nicht berechnet werden. Er ist für einen späteren Zeitpunkt geplant. Zum Zeitpunkt der aktuellen Analyse waren in der Chemotherapiegruppe 24 Todesfälle und in der Kontrollgruppe 38 Todesfälle aufgetreten.

Innerhalb der Chemotherapiegruppe traten mit 44 % mehr unerwünschte therapiebedingte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3) auf im Vergleich zu 4 % in der Kontrollgruppe. Dabei handelte es sich um aus der klinischen Praxis bekannte, unerwünschte Ereignisse des jeweiligen Chemotherapieschemas, von denen keines tödlich verlief. In Analysen zur Lebensqualität wurden die Fragebögen von 243 Patienten ausgewertet. Patienten der Chemotherapiegruppe zeigten vorübergehend eine eingeschränkte Lebensqualität während sowie 3 Monate nach der Therapie. Diese glied sich nach 6 Monaten wieder den Werten der Kontrollgruppe an.

Schlussfolgerungen der Autoren Die Autoren empfehlen, das untersuchte Therapiekonzept als neuen Standard festzulegen. Zur Wirksamkeit von Carboplatin als Ersatz für Cisplatin bei herabgesetzter Nierenfunktion konnte noch keine Aussage gemacht werden. Ob aber bei UTUC standardmäßig eine extensive abdominale Lymphknotendissektion durchgeführt werden sollte oder nicht, ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Deshalb wurden diesbezüglich zugunsten der Durchführbarkeit in der POUT-Studie keinerlei Vorgaben gemacht, trotz der Gefahr eines „under staging“ durch Übersehen von Mikrometastasen.

Kommentar

Die bisherige Literatur zur systemischen Therapie des UTUC hatte zwar bereits auf die Vorteile einer perioperativen Chemotherapie hingewiesen [13], basierte aber vornehmlich auf retrospektiven Studien sowie einzelnen prospektiven Studien mit geringen Fallzahlen [8]. In Studien zur Anwendung der adjuvanten Chemotherapie beim UTUC präsentierten sich uneindeutige Ergebnisse: Wäh-

rend einige Studien signifikante Überlebensvorteile einer adjuvanten Therapie beschrieben [10, 14], zeigten andere keinen Effekt auf die Prognose der Patienten [11, 15]. Metaanalysen von nichtrandomisierten Studien zur adjuvanten Chemotherapie beim UTUC deuteten auf signifikante Verbesserungen des Gesamt- sowie des krankheitsfreien Überlebens durch eine adjuvante Chemotherapie hin [8]. Außerdem können durch den Einsatz von neoadjuvanten Therapieschemata bei UTUC-Patienten ein signifikantes „downstaging“ und pathohistologische Remissionen erreicht werden [16, 17]. Einige Studien beschrieben auch signifikante Effekte der platinbasierten neoadjuvanten Chemotherapie auf das Überleben von UTUC-Patienten [12, 18]. In der Summe war die Datenlage aber nicht ausreichend, um eindeutige Empfehlungen zu geben.

Bei der POUT-Studie handelt es sich um die erste prospektive randomisierte Phase-3-Studie zur Anwendung einer perioperativen Chemotherapie beim Urothelkarzinom des oberen Harntraktes [19]. Angesichts des Mangels an hinlänglichen Studien liefert die POUT-Studie damit zum ersten Mal Daten zur adjuvanten Chemotherapie beim UTUC, die aufgrund des Studiendesigns in geringerem Maße von systematischen Fehlern (Bias) betroffen sind. Jedoch müssen bei der Beurteilung der Ergebnisse einige Einschränkungen innerhalb der Studie betrachtet werden:

Zum einen gab es keine klaren Vorgaben zur (erweiterten) Lymphknotendissektion. Ein einheitliches Vorgehen wäre hierbei wünschenswert gewesen, um eine verlässliche Aussage dazu treffen zu können, ob die adjuvante Chemotherapie in der Lage ist, auch bei weiter fortgeschrittenen Erkrankungen und Mikrometastasen eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens zu erzielen. Die Ergebnisse der Studie konnten dies für Patienten mit Lymphknotenbefall nämlich nicht eindeutig belegen.

Darüber hinaus ist auch der adjuvante Ansatz in der POUT-Studie zu hinterfragen. Es wurde nämlich bislang noch keine randomisierte Studie zur Frage durchgeführt, ob beim UTUC eine adjuvante oder eine neoadjuvante Chemotherapie einen größeren Nutzen aufweist [7]. Zieht man wiederum den Vergleich zum Blasenkarzinom heran, wäre eine neoadjuvante Therapie zu bevorzugen [20]. Wie schon von den Autoren der POUT-Studie selbst angesprochen, brächte die neoadjuvante Chemotherapie einige Vorteile mit sich, sofern es gelänge, die Patienten adäquat zu selektieren [21].

In den adjuvanten Therapieansatz wurden ausschließlich Patienten mit einer GFR ≥ 30 ml/min eingeschlossen. Durch eine NUE kommt es aber zu einem signifikanten Abfall der GFR [22]. Legte man den üblichen Grenzwert zur GFR von 60 ml/min für den Einsatz von Cisplatin zugrunde [19], so könnte es sich zeigen, dass nach dem operationsbedingten Abfall der GFR ca. 30 % weniger Patienten die Einschlusskriterien für eine Chemotherapie erfüllen. Selbst bei einem

Cut-off-Wert von 45 ml/min wären ca. 25 % weniger Patienten für eine Chemotherapie geeignet. Der Altersgipfel der Inzidenz des UTUC liegt außerdem bei 70–90 Jahren [1], also in einer Gruppe, die besonders stark vom postoperativen GFR-Abfall betroffen ist und daher häufig Kontraindikationen sowohl gegen die prä- als auch die postoperative Chemotherapie darstellt [22].

In der Subgruppenanalyse war ein signifikanter Effekt nur bei Patienten der Gemcitabin-Cisplatin-Gruppe nachweisbar. Es bleibt also fraglich, ob Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion von der carboplatinbasierten Chemotherapie profitieren. Man kann also für diese Subgruppe eigentlich keine Empfehlung zu einer adjuvanten Chemotherapie aussprechen, da ein Vorteil für das progressionsfreie Überleben in dieser speziellen Gruppe zunächst erst einmal belegt werden müsste. Dies ist ein weiteres Argument, die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Therapie beim UTUC genauer zu erforschen. Um die Durchführbarkeit eines solchen neoadjuvanten Ansatzes zu prüfen, begannen die Autoren 2018 diesbezüglich eine neue randomisierte Studie (URANUS/NCT02969083). Sie schließt auch mit MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin) eine weitere Chemotherapeutikakombination ein, die beim Blasenkarzinom und beim metastasierten UTUC in manchen Studien ein deutlich verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zur Kombination Gemcitabin/Cisplatin zeigte [23, 24].

Und zuletzt konnte wegen der vorzeitigen Veröffentlichung wesentlicher Daten der POUT-Studie der Effekt der adjuvanten Chemotherapie auf das Gesamtüberleben leider noch nicht evaluiert werden. Die Nachbeobachtungszeit war dazu zu kurz. Damit wurde ein entscheidender Endpunkt der Studie zur Beurteilung der therapeutischen Effizienz verspielt. Aus anderen Studien zum UTUC ist jedoch bekannt, dass signifikante Unterschiede im krankheitsfreiem Überleben auch zu Verbesserungen im Gesamtüberleben führen [25]. Unter Einschränkungen kann damit das krankheitsfreie Überleben als sinnvoller Surrogatparameter für das UTUC eingesetzt werden, auch für die zukünftige klinische Studie. Mit diesem Trick lässt sich aus der signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens in der POUT-Studie auch auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens dieser Patientengruppe schließen.

Fazit

Es ist sinnvoll, UTUC als eigenständiges Krankheitsbild vom Urothelkarzinom der Blase abzugrenzen und dementsprechend zu behandeln.

Die Forderung der Autoren, das adjuvante Therapieschema mit Gemcitabin/Cis- oder Carboplatin als neuen Goldstandard in der Behandlung des fortgeschrittenen UTUC

anzusehen, ist berechtigt, und die Daten sollten bei zukünftigen Empfehlungen und Leitlinien berücksichtigt werden.

Es besteht noch Forschungs- und Optimierungsbedarf bezüglich der Patientenselektion und des optimalen Therapieregimes. In der Gruppe ohne Lymphknotenbefall zeigte die adjuvante Chemotherapie nämlich einen Nutzen, weshalb es fraglich ist, ob die erweiterte Lymphknotenresektion noch einen zusätzlichen Vorteil bringen würde.

Zusätzlich bleibt zu klären, ob ein neoadjuvanter Ansatz (wie beim Blasenkarzinom) nicht auch beim UTUC eingesetzt werden sollte, insbesondere da bei diesem Ansatz die operationsbedingte Reduktion der Nierenfunktion noch nicht einschränkend bei der Durchführung einer volldosierten Chemotherapie ins Gewicht fällt.

Lea Pape, Johanna Richter und Jürgen Dunst, Kiel

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt L. Pape, J. Richter 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

1. Roupêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M et al (2018) European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *Eur Urol* 73(1):111–122 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867446>)
2. Soria F, Shariat SF, Lerner SP, Fritsche HM, Rink M, Kassouf W et al (2017) Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol* 35(3):379–387
3. Audenet F, Isharwal S, Cha EK, Donoghue MTA, Drill EN, Ostrovskaya I et al (2019) Clonal relatedness and mutational differences between upper tract and bladder urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 25(3):967–976 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352907>)
4. Winters BR, De Sarkar N, Arora S, Bolouri H, Jana S, Vakar-Lopez F et al (2019) Genomic distinctions between metastatic lower and upper tract urothelial carcinoma revealed through rapid autopsy. *JCI Insight*. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.128728> (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31145100>)

5. Green DA, Rink M, Xylinas E, Matin SF, Stenzl A, Roupret M et al (2013) Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: Disparate twins. *J Urol* 189:1214–1221 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23023150>)
6. Catto JWF, Yates DR, Rehman I, Azzouzi AR, Patterson J, Sibony M et al (2007) Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. *J Urol* 177(5):1715–1720 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437794>)
7. Audenet F, Yates DR, Cussenot O, Rouprêt M (2013) The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urol Oncol* 31:407–413 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884249>)
8. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, Choueiri TK, Chang SL, Bellmunt J (2014) A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 66:529–541 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680361>)
9. Goldberg H, Klaassen Z, Chandrasekar T, Sayyid R, Kulkarni GS, Hamilton RJ et al (2018) Does perioperative chemotherapy improve survival in upper tract urothelial carcinoma? A population based analysis. *Oncotarget* 9(27):18797–18810
10. Seisen T, Jindal T, Karabon P, Sood A, Bellmunt J, Rouprêt M et al (2017) Efficacy of systemic chemotherapy plus radical nephroureterectomy for metastatic upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 71(5):714–718 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27912971>)
11. Necchi A, Lo Vullo S, Mariani L, Moschini M, Hendricksen K, Rink M et al (2018) Adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy does not improve survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: a joint study by the European Association of Urology—Young Academic Urologists and the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *BJU Int* 121(2):252–259 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28940605>)
12. Kim DK, Lee JY, Kim JW, Hah YS, Cho KS (2019) Effect of neoadjuvant chemotherapy on locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 135:59–65 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30819447>)
13. Gregg RW, Vera-Badillo FE, Booth CM, Mahmud A, Brundage M, Leveridge MJ et al (2018) Perioperative chemotherapy for urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 128:58–64 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29958631>)
14. Fujita K, Taneishi K, Inamoto T, Ishizuya Y, Takada S, Tsujihata M et al (2017) Adjuvant chemotherapy improves survival of patients with high-risk upper urinary tract urothelial carcinoma: a propensity score-matched analysis. *BMC Urol* 17(1):110
15. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Bolenz C et al (2009) Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the upper tract urothelial carcinoma collaboration. *J Urol* 182(3):900–906
16. Matin SF, Margulis V, Kamat A, Wood CG, Grossman HB, Brown GA et al (2010) Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer* 116(13):3127–3134
17. Quhal F, Mori K, Sari Motlagh R, Laukhtina E, Pradere B, Rouprêt M et al (2020) Efficacy of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for localized and locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01650-9> (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32206939>)
18. Hosogoe S, Hatakeyama S, Kusaka A, Hamano I, Iwamura H, Fujita N et al (2018) Platinum-based neoadjuvant chemotherapy improves oncological outcomes in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol Focus* 4(6):946–953 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753881>)
19. Crabb SJ (2020) Treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Lancet* 395(10232):1232–1234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30519-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30519-5)
20. Raghavan D, Bawtinheimer A, Mahoney J, Eckrich S, Riggs S (2014) Adjuvant chemotherapy for bladder cancer—why does level 1 evidence not support it? *Ann Oncol* 25(10):1930–1934 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569916>)
21. Chitale S, Mbakada R, Irving S, Burgess N (2008) Nephroureterectomy for transitional cell carcinoma—The value of pre-operative histology. *Ann R Coll Surg Engl* 90(1):45–50 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18201500>)
22. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, Godoy G, Chen M, Smaldone MC et al (2010) Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *Eur Urol* 58(4):581–587 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619530>)
23. Zargar H, Shah JB, van Rhijn BW, Daneshmand S, Bivalacqua TJ, Spiess PE et al (2018) Neoadjuvant dose dense MVAC versus gemcitabine and cisplatin in patients with cT3–4aN0M0 bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 199(6):1452–1458 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29329894>)
24. Hsieh MC, Chiang PH, Rau KM, Chen YY, Su YL, Huang CH (2015) The comparison of oncologic outcomes between metastatic upper tract urothelial carcinoma and urothelial carcinoma of the bladder after cisplatin-based chemotherapy. *Urol Oncol* 33(11):495.e9–495.e14 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254698>)
25. Fajkovic H, Cha EK, Xylinas E, Rink M, Pycha A, Seitz C et al (2013) Disease-free survival as a surrogate for overall survival in upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 31(1):5–11 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011256>)



Pembrolizumab in der neoadjuvanten Behandlung des frühen triple-negativen Mammakarzinoms

Friederike Dierks¹ · Elisabeth Pietsch¹ · Jürgen Dunst²

Online publiziert: 19. Juni 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Hintergrund Ungefähr 15 % aller Mammakarzinome sind triple-negative Mammakarzinome (TNBC). Mit dieser Diagnose werden allerdings keine Tumoren mit einheitlicher Biologie beschrieben, sondern ein heterogenes Bild unterschiedlicher biologischer Subtypen, die auf konventionelle Chemotherapie verschieden ansprechen. Da beim TNBC keine bekannten Hormon- oder Wachstumsfaktorrezeptoren vermehrt exprimiert werden, die für eine gezielte Therapie genutzt werden könnten, ist eine konventionelle Chemotherapie bisher die einzige zugelassene systemische Therapie [1, 7]. Bei frühen, nichtmetastasierten TNBC wird aktuell eine neoadjuvante anthrazyklin-/taxanbasierte Chemotherapie empfohlen [7].

Das hohe Rezidiv- und Metastasierungsrisiko des TNBC im Vergleich zu anderen Mammakarzinomsubtypen und das prognostisch ungünstige Metastasierungsmuster mit vorwiegend viszeralen und zentralnervösen Metastasen verdeutlicht die Notwendigkeit weiterer, spezifischer Therapiemöglichkeiten [1, 5]. Eine Option könnte der monoklonale PD-1-Antikörper Pembrolizumab sein. Bisherige Studien belegten die Antitumorwirksamkeit von Pembrolizumab bei frühen Formen des TNBC sowie ein akzeptables Sicherheitsprofil. Ziel der vorliegenden Studie KEYNOTE-522 war es, herauszufinden, ob durch den neoadjuvanten Einsatz von Pembrolizumab zusätzlich zu einer etablierten neoadjuvanten Chemotherapie signifikant mehr pathologische Komplettremissionen (pCR) und ein längeres ereignisfreies Überleben (EFS) erreicht werden können. Die pCR gilt als Surrogatmarker für eine längere Überlebenszeit [2].

Patientenkollektiv und Methoden Um den möglichen Gewinn eines zusätzlichen Einsatzes von Pembrolizumab zu untersuchen, wurden in dieser randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie Patienten mit einem erstdiagnostizierten, unbehandelten TNBC im Stadium II oder III in eine neoadjuvante und eine adjuvante Therapiegruppe randomisiert (Ratio Pembrolizumab- zu Placebogruppe: 2:1). Eingeschlossen wurden Patienten mit nichtmetastasiertem TNBC (cT1c und N1–2 oder cT2–4 und N0–2) ohne aktive Autoimmunerkrankungen, Immundefekte oder immunsuppressive Therapien innerhalb der letzten 2 Wochen.

Eine Gruppe ($n = 784$) erhielt 4 Zyklen Pembrolizumab (jeweils 200 mg) alle 3 Wochen plus Paclitaxel und Carboplatin, die andere ($n = 390$) 4 Zyklen Placebo alle 3 Wochen plus Paclitaxel und Carboplatin. Beide Gruppen erhielten 4 weitere Zyklen Pembrolizumab bzw. Placebo plus Doxorubicin/Cyclophosphamid oder Epirubicin/Cyclophosphamid.

Im Rahmen der postoperativen Behandlung erhielten die Patienten bis zu 9 Zyklen Pembrolizumab bzw. Placebo alle 3 Wochen. Primäre Endpunkte der Studie waren die pCR zum Zeitpunkt der Operation, definiert als ypT0/Tis ypN0 und das EFS ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. Die Hypothese war eine Verbesserung der pCR-Rate um 15 %-Punkte durch Pembrolizumab bei Randomisierung von 1000 Patienten. Als sekundäre Endpunkte wurden pCR, EFS und das Gesamtüberleben (OS) unter den Patienten mit PD-L1-positiven TNBC bestimmt.

Ergebnisse Die Beurteilung der pCR-Rate erfolgte an den 602 ersten randomisierten Patienten. Auf eine ähnliche demografische und krankheitsspezifische Ausgangslage zwischen den beiden Gruppen, insbesondere bezüglich des PD-L1-Status, wurde geachtet. In der Gruppe mit Pembrolizumabchemotherapie erreichten 64,8 % (95 %-KI: 59,9–69,5) der Patienten die pCR im Vergleich zu nur 51,2 % (95 %-KI: 44,1–58,3) in der Gruppe mit Placebogabe (geschätzter Behandlungsunterschied von 13,6 %; 95 %-KI: 5,4–21,8; $p < 0,001$). Gemäß des vorher berechneten Signifikanzwertes von $p = 0,003$ für die geplante Interimsanalyse war die pCR damit signifikant höher zugunsten der Pembrolizu-

Originalpublikation Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al (2020) Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 382(9):810–821. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>

✉ Prof. Dr. med. Jürgen Dunst
Juergen.Dunst@uksh.de

¹ Kiel, Deutschland

² Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Feldstr. 21, 24105 Kiel, Deutschland

mabchemotherapiegruppe. Ein vergleichbarer Unterschied wurde sowohl bei Betrachtung der sekundären Endpunkte in der Gruppe der PD-L1-positiven TNBC als auch bei den Tumoren mit niedrigem PD-L1-Status beobachtet.

Die Progressionsraten nach 18 Monaten nach Kaplan Meier ergaben für 91,3 % der Patienten der Pembrolizumabchemotherapiegruppe und für 85,3 % der Placebogruppe ein EFS ohne erneutes lokales oder disseminiertes Wiederauftreten des Primärtumors und ohne Sekundärtumor („hazard ratio“: 0,63; 95 %-KI: 0,43–0,93). Dort stagnierte das EFS und bildete ein Plateau.

Behandlungsassoziierte Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 traten in 76,8 % der Patienten der Pembrolizumabchemotherapiegruppe und 72,2 % der Placebogruppe auf und führten zu 3 bzw. 1 Todesfall in den jeweiligen Gruppen. Zu den nach Pembrolizumab vermehrt auftretenden Nebenwirkungen zählten Exantheme, Infusionsreaktionen und immunitätsbedingte adrenale Insuffizienzen.

Schlussfolgerung der Autoren Pembrolizumab führt zu einer signifikanten Zunahme der pCR bei Patienten mit frühem TNBC. Die erhöhte pCR-Rate tritt in allen Subgruppen und ebenfalls in der Patientengruppe mit einer niedrigen PD-L1-Expression auf.

Kommentar

Aufgrund der guten Ergebnisse der KEYNOTE-522-Studie bezüglich pCR und OS scheint Pembrolizumab eine sinnvolle Ergänzung zur Chemotherapie als momentan einzig zugelassene neoadjuvante Behandlung zu sein [4, 9]. Dafür spricht ebenfalls, dass aus Metaanalysen bereits bekannt ist, dass eine pCR insbesondere beim TNBC mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert ist [2, 10]. Auch wegen der Charakterisierung des TNBC als immunogenen Tumor, mit häufig erhöhten CD8⁺-T-Zell-Werten und einer häufig erhöhten PD-L1-Expression, scheinen Immuncheckpointinhibitoren der richtige Ansatzpunkt für eine mehr zielgerichtete Therapie zu sein [4]. Auf Basis der heterogenen Entität des TNBC könnten in Zukunft weitere Studien zur Differenzierung möglicher Unterschiede im Therapieansprechen der einzelnen Subtypen sinnvoll sein [9]. Positiv ist ebenfalls die Kongruenz der Ergebnisse mit der Phase-2-Vorstudie I-SPY2, in der bei neoadjuvanter Gabe von Pembrolizumab bei frühen TNBC sogar eine Verbesserung der pCR um 40 Prozentpunkte erreicht werden konnte [3, 11].

Auch bei der Behandlung von metastasierten TNBC mit Pembrolizumab als Monotherapie konnte in der Phase-1-Studie KEYNOTE-12 ein Gesamtansprechen von 18,5 % erreicht werden [4, 8, 9] sowie in der Phase-2-Studie KEYNOTE-086 ebenfalls ähnliche Ergebnisse bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des OS. In

der KEYNOTE-086-Studie trat in der Kohorte vorher schon einmal behandelter Patienten ebenfalls kein signifikanter Unterschied im PFS oder OS in Bezug auf den PD-L1-Status auf [4]. Allerdings zeigte sich ein besseres Therapieansprechen, wenn Pembrolizumab in der Erstbehandlung von PD-L1-positiven Tumoren eingesetzt wurde [13].

Der Behandlungsvorteil durch Pembrolizumab, auch bei niedriger PD-L1-Expression, zeigt, dass die fehlende Expression von Biomarkern kein Ausschlusskriterium für eine Therapie oder Studienteilnahme sein muss [6]. Sowohl die KEYNOTE-522- als auch die der KEYNOTE-086-Studien-Gruppe planen weitere Analysen der Biomarker in ihrem Patientenkollektiv, was vor diesem Hintergrund notwendig und sinnvoll erscheint [3, 12, 13]. Durch retrospektive vergleichende Analysen der Unterschiede und Nebenwirkungen zwischen den Subgruppen könnten evtl. weitere Befunde erhoben werden, die dazu beitragen könnten, evtl. immunvermittelte, irreversible Nebenwirkungen zu vermeiden.

Fazit

Die neoadjuvante Gabe von Pembrolizumab beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) scheint Erfolg versprechend zu sein, und die Nebenwirkungen erscheinen tragbar [12]. Obwohl der Gewinn bezüglich des Langzeitüberlebens noch kritisch bewertet werden muss [3], sind der signifikante Unterschied im EFS und das dabei erreichte Plateau starke Indizien für eine positive Einschätzung hinsichtlich OS und Heilung. Auch die durch Pembrolizumab erreichte hohe pCR-Rate spricht für einen wahrscheinlichen Vorteil im Langzeitüberleben. Wahrscheinlich werden die jetzigen Behandlungsleitlinien beim TNBC geändert werden müssen [3, 6].

*Friederike Dierks, Elisabeth Pietsch
und Jürgen Dunst, Kiel*

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt F. Dierks, E. Pietsch 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

ten 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

- Schneeweiss A, Denkert C, Fasching PA et al (2019) Diagnosis and therapy of triple-negative breast cancer (TNBC)—recommendations for daily routine practice. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 79(06):605–617
- Cortazar P, Zhang L, Untch M et al (2014) Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis. *Lancet* 384(9938):164–172
- Killock D (2020) Moving pembrolizumab forwards. *Nat Rev Clin Oncol* 17(4):196
- Katz H, Alsharedi M (2018) Immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Med Oncol* 35(1):1–9
- Hudis CA, Gianni L (2011) Triple-negative breast cancer: An Unmet Medical Need. *The Oncol* 16(1):1–11
- Ileana-Dumbrava E (2020) Boosting immune responses against early breast cancer. *Sci Transl Med* 12(535):1
- Janni W, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (2020) Diagnose und Behandlung von Patienten mit primärem und metastasiertem Mammakarzinom. Guidelines Breast Version 2020.1D. Zuckschwerdt, München, p 1–603
- Fares J, Kanojia D, Rashidi A et al (2020) Landscape of combination therapy trials in breast cancer brain metastasis. *Int J Cancer*. <https://doi.org/10.1002/ijc.32937>
- Liedtke C (2017) Fortgeschrittenes Triple-negatives Mammakarzinom: Immuntherapien in Prüfung. *Dtsch Ärztebl Perspekt Onkol*. <https://doi.org/10.3238/PersOnko/2017.06.16.03>
- Fasching PA (2019) Meta-analysis on association of pathological complete response with long-term survival outcomes in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz240.067>
- Nanda R, Liu MC, Yau C et al (2020) Effect of pembrolizumab plus neoadjuvant chemotherapy on pathologic complete response in women with early-stage breast cancer. *JAMA Oncol* 6(5):1–9
- Stirrup R (2020) Pembrolizumab for triple-negative breast cancer. *Lancet Oncol* 21(4):183. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30154-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30154-6)
- Adams S, Loi S, Toppmeyer D et al (2019) Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 30(3):405–411



Stellenwert der Hippocampusschonung bei therapeutischer Ganzhirnbestrahlung

Michael Mayinger¹ · Nicolaus Andratschke¹

Online publiziert: 9. Juni 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Hintergrund Kürzlich wurde von Brown et al. [1] eine erste randomisierte Studie publiziert, in der der Stellenwert der Hippocampusschonung plus Memantin bei Patienten mit Hirnmetastasen untersucht wurde. Frühere klinische Studien hatten gezeigt, dass die Schonung der neuroregenerativen Zone des Hippocampus unter Verwendung einer intensitätsmodulierten Ganzhirnbestrahlung (GHB) zu einer signifikant geringeren Einschränkung der Neurokognition führt [2, 3]. Zudem konnte in einer Phase-3-Studie ein verbesserter Erhalt der Neurokognition nach GHB durch Memantin erreicht werden [4].

Patienten und Methode Die Phase-3-Studie von Brown et al. schloss erwachsene Patienten mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen unterschiedlicher solider Primärtumoren ein und verglich eine hippocampusschonende GHB (HS-GHB) plus Memantin mit einer konventionellen GHB plus Memantin. Den primären Endpunkt stellte die Zeit bis zu einer messbaren Einschränkung der Neurokognition mittels einer definierten Testbatterie dar. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben (OS), das intrakranielle progressionsfreie Überleben (PFS), die Toxizität und die von den Patienten angegebene Symptomatik.

Ergebnisse Zwischen Juli 2015 und März 2018 wurden 518 Patienten randomisiert. Das mediane Follow-up für alle Patienten betrug 7,9 Monate. Das Risiko einer kognitiven Einschränkung war nach HS-GHB plus Memantin signifi-

kant niedriger als nach GHB plus Memantin („hazard ratio“ 0,74; 95 %-KI: 0,58–0,95; $p=0,02$). Dieser Unterschied war auf eine geringere Verschlechterung der Exekutivfunktion nach 4 Monaten (23,3 % gegenüber 40,4 %; $p=0,01$) und des Lernens und Gedächtnisses nach 6 Monaten (11,5 % gegenüber 24,7 % [$p=0,049$] und 16,4 % gegenüber 33,3 % [$p=0,02$]) zurückzuführen. Verglichen mit Patienten, die eine GHB plus Memantin erhielten, berichteten Patienten mit HS-GHB plus Memantin nach 6 Monaten über weniger Fatigue ($p=0,04$), gestörtes Erinnerungsvermögen ($p=0,01$), Schwierigkeiten beim Sprechen ($p=0,049$) sowie über eine geringere Beeinträchtigung durch neurologischen Symptome bei täglichen Aktivitäten ($p=0,008$) sowie weniger kognitive Symptome ($p=0,01$). Die Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht signifikant im Gesamtüberleben (OS), intrakraniell progressionsfreiem Überleben (PFS) oder der Toxizität.

Schlussfolgerung der Autoren Die HS-GHB plus Memantin sollte für die Behandlung von Patienten in gutem Allgemeinzustand, die keine Metastasen in der Hippocampusregion haben, als Standard eingesetzt werden. Eine HS-GHB plus Memantin erhielt die kognitive Funktion zwar besser und die Patienten berichteten über weniger Symptome, doch unterscheiden sich das intrakranielle PFS und das OS bisher nicht.

Kommentar

Diese wichtige Studie auf dem Gebiet der Radioonkologie konnte die Integration von technologischem Fortschritt und strahlenbiologischer Forschung zur Schonung des Normalgewebes in einer großen prospektiven, randomisierten Studie zeigen. Sie ist ein gelungenes Beispiel für die Umsetzung anfänglich biologisch basierter Hypothesen durch schrittweise frühe klinische Untersuchungen bis hin zu einer komplexen randomisierten Studie, die schließlich ein positives Ergebnis lieferte [4, 5]. Dennoch möchten wir bei all dieser Euphorie einige kritische Punkte hervorheben,

Originalpublikation Brown PD, Gondi V, Pugh S et al. (2020) Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol* 1;38(10):1019–1029. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02767>

✉ Dr. med. Michael Mayinger
michael.mayinger@usz.ch

¹ Klinik für Radio-Onkologie, Kompetenzzentrum Palliative Care, Interdisziplinäres Zentrum für Hochpräzisions-Radiotherapie, Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz

die im Zusammenhang mit den Studienergebnissen geklärt werden müssen, bevor wir die HS-GHB in Kombination mit Memantin als neuen Behandlungsstandard für Patienten mit neu diagnostizierten Hirnmetastasen einführen können:

1. Die meisten Patienten erreichten den für die Neurokognition relevanten Nachbeobachtungszeitpunkt nicht. Auch die mediane Überlebenszeit der Patienten betrug nur 7,9 Monate. Die meisten Patienten konnten also noch nicht von der Behandlung profitieren, und es kann auch keine klare Schlussfolgerung zu den Langzeitwirkungen gezogen werden.
2. Obwohl der Unterschied bei den einzelnen Parametern beeindruckend aussieht, ist die neurokognitive Einschränkung auch in der experimentellen Gruppe HS-GHB plus Memantin weiterhin hoch: nach 4 Monaten 47 %; nach 6 Monaten 52 %.
3. Die im Studienprotokoll empfohlenen Planvorgaben für die Hippocampusschonung (D133 % [40 Gy] <2 %) lassen auf deutlich höhere Dosismaxima schließen als erwünscht. In Anbetracht dieser hohen Dosen sind wir besorgt, dass bei langfristigen Nachuntersuchungen mikrovaskuläre Veränderungen und eine Ausdünnung der Korkalis festgestellt werden könnten, die mit einer langfristigen neurokognitiven Beeinträchtigung einhergehen [6]. Die im Anhang (Tabelle A1) der Arbeit von Brown et al. gezeigte Dosis-Volumen-Analyse des Zielvolumens und der Risikoorgane mit einer nicht spezifizierten „akzeptablen“ Variation von 26,3 % bzw. 48,6 % lässt Unklarheit zurück zu den Dosismaxima, die im Bereich des Gehirns und der Hippocampi tatsächlich appliziert wurden.
4. Kürzlich haben wir eine automatisierte Methode zur Behandlungsplanung veröffentlicht, welche das Ziel verfolgt, die Gesamtdosis für das Gehirn im Vergleich zur RTOG 09337 signifikant zu reduzieren [7]. Dennoch stellten wir – selbst bei der prophylaktischen GHB (PCI) und damit niedrigeren Dosis im Vergleich zur therapeutischen GHB – signifikant mehr Leukenzephalopathien fest, wenn die Hippocampusschonung im Vergleich mit einfachen seitlichen Gegenfeldern erfolgte [8].
5. Die Autoren definierten die Zeit bis zum kognitiven Versagen bei jeglichem neuropsychologischem Testergebnis als Teil des primären Endpunktes, ohne den erwarteten Vorteil für die im Hippocampus erbrachte Leistung in Bezug auf Lernen und Gedächtnis genauer zu erörtern.
6. Die beobachtete neurokognitive Beeinträchtigung der aktuellen Studie wird nur teilweise mit der hippocampal vermittelten kognitiven Funktion assoziiert. Die Unterschiede zwischen den Studiengruppen bei anderen nichthippocampalen kognitiven Funktionen werden nicht durch den aktuellen Endpunkt erklärt, auch berücksichtigt die Zeit bis zur kognitiven Einschränkung nach GHB nicht eine mögliche kognitive Verbesserung nach anfänglicher Verschlechterung.
7. Wir bestätigen, dass die Schonung des Hippocampus einen Einfluss auf die Neurokognition haben kann, wie dies zunächst von Gondi et al. [2] beobachtet wurde. Der Haupteffekt lag hier jedoch weitgehend in kurzfristigen Auswirkungen, während die langfristigen Folgen noch unbekannt blieben.
8. Ein weiterer Unsicherheitsfaktor ergibt sich aus der Frage, ob eine steile Dosis-Wirkungs-Kurve in Hinblick auf neurokognitive Effekte existiert. 2 Studien zur prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung können etwas Licht auf diesen Aspekt richten: Die NVALT11-Studie untersuchte die PCI ohne hippocampale Schonung bei NSCLC-Patienten und zeigte einen höheren Prozentsatz niedriggradiger neurokognitiver Beeinträchtigungen im Vergleich zum Beobachtungsgruppe [9]. Die multizentrische, randomisierte Phase-3-Studie (NCT01780675) widerspricht hingegen einem positiven Effekt einer hippocampusschonenden PCI gegenüber einer PCI mit Gegenfeldern bei SCLC-Patienten [10]. Es konnte kein Unterschied in der Anzahl der Patienten, die eine Einschränkung der hippocampusspezifischen Kognition zeigten, beobachtet werden.

Fazit

Unter Berücksichtigung aller dieser Vorbehalte möchten wir dazu ermutigen, zunächst die Ergebnisse langfristiger neurokognitiver und bildgebender Untersuchungen abzuwarten, bevor die HS-GHB in Kombination mit Memantin als Standardtherapie für Patienten mit Hirnmetastasen in voller Breite eingesetzt wird.

Michael Mayinger und Nicolaus Andratschke, Zürich

Interessenkonflikt M. Mayinger und N. Andratschke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Brown PD, Gondi V, Pugh S et al (2020) Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG oncology CC001. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02767>
2. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA (2012) Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:e487–e493
3. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD (2002) Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med* 8:955–962
4. Brown PD, Pugh S, Laack NN et al (2013) Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain

- radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 15:1429–1437
5. Gondi V, Pugh SL, Tome WA et al (2014) Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 32:3810–3816
 6. Connor M, Karunamuni R, McDonald C et al (2017) Regional susceptibility to dose-dependent white matter damage after brain radiotherapy. *Radiother Oncol* 123:209–217
 7. Krayenbuehl J, Di Martino M, Guckenberger M, Andratschke N (2017) Improved plan quality with automated radiotherapy planning for whole brain with hippocampus sparing: a comparison to the RTOG 0933 trial. *Radiat Oncol* 12:161
 8. Mayinger M, Kraft J, Lohaus N et al (2020) Leukoencephalopathy after prophylactic whole-brain irradiation with or without hippocampal sparing: a longitudinal magnetic resonance imaging analysis. *Eur J Cancer* 124:194–203
 9. De Ruyscher D, Dingemans AMC, Praag J et al (2018) Prophylactic cranial irradiation versus observation in radically treated stage III non--small-cell lung cancer: a randomized phase III NVALT-11/DLCRG-02 study. *J Clin Oncol* 36:2366–2377
 10. Belderbos J, De Ruyscher D et al (2019) OC-0503 phase III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampus avoidance in SCLC. *Radiother Oncol* 133:S259