



# 10-Jahres-Letalität, Krankheitsprogress und behandlungsassoziierte Nebenwirkungen bei Männern mit lokalisiertem Prostatakarzinom aus der randomisierten, kontrollierten ProtecT-Studie, analysiert nach erhaltener Therapie

Simon K. B. Spohn<sup>1</sup> · Anca-Ligia Grosu<sup>1</sup>

Angenommen: 12. April 2021 / Online publiziert: 7. Mai 2021  
© Der/die Autor(en) 2021

**Hintergrund** 2016 wurden in Großbritannien die Ergebnisse der multizentrischen und randomisierten Phase-III-ProtecT-Studie publiziert [1], die in einer großen Kohorte von Patienten mit primär lokalisiertem Prostatakarzinom (PCa) die Therapieoptionen des „active monitoring“ (AM) verglich mit den Ergebnissen nach radikaler Prostatektomie (RP) bzw. Strahlentherapie (RT). In dieser seinerzeitigen Intention-to-treat (ITT)-Analyse konnten keine signifikanten Unterschiede der PCa-spezifischen Letalität und der Letalität aufgrund anderer Ursachen zwischen den verschiedenen Therapieoptionen gezeigt werden. Dagegen waren der Krankheitsprogress und die Inzidenz von Metastasen in der AM-Gruppe signifikant höher als nach einer radikalen Therapie (RP oder RT). Männer, die der Studienteilnahme nicht zugestimmt hatten und ihre Behandlung selbst ausgewählt hatten, aber mit dem identischen Follow-up wie die Studienkohorte nachgesorgt wurden, nahmen diesmal im Rahmen einer ITT an der Auswertung teil. Deshalb publizierte die Arbeitsgruppe mit der hier kommentierten Arbeit eine Treatment-received-Analyse, an der, wie in der ProtecT-Studie beschrieben, sowohl Patienten der randomisierten Kohorte als auch Patienten, die über ihre Therapieoption selbst entschieden hatten, teilnahmen.

**Patienten und Methode** 2664 Männer zwischen 50 und 69 Jahren, bei denen ein lokalisiertes PCa durch PSA-Screening diagnostiziert worden war, wurden in 9 Städten Großbritanniens in die Studie eingeschlossen. 1643 Männer willigten in eine Randomisierung ein, 997 Männer nicht. In der randomisierten Kohorte konnten 71 % der Patienten in der AM-Gruppe, 66 % in der RP-Gruppe und 66 % in der RT-Gruppe nach den D’Amico-Kriterien in ein Low-risk-Stadium (Gleason-Score=6, PSA ≤ 10 µg/l, T-Stadium ≤ cT2a) eingeteilt werden. In der Treatment-choice-Kohorte waren dies entsprechend 74 % in der AM-Gruppe, 61 % in der RP-Gruppe und 51 % in der RT-Gruppe. Patienten in der AM-Gruppe unterzogen sich im 1. Jahr 3-monatlichen PSA-Kontrollen und anschließend 6- bis 12-monatlichen Kontrollen. Bei einem Anstieg von >50 % in 12 Monaten wurde eine klinische Reevaluation durchgeführt. In der RP-Gruppe wurde bei Patienten mit einem PSA > 10 µg/l oder Gleason-Score ≥ 7 eine Lymphadenektomie und bei R1-Resektion oder extrakapsulärer Ausdehnung eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt. Patienten in der RT-Gruppe erhielten eine neoadjuvante Androgendeprivation (ADT) für 3–6 Monate vor und simultan zur Bestrahlung. Die Bestrahlung wurde in 3-D-Technik mit 74 Gy in 37 Fraktionen durchgeführt.

Die PCa-spezifische Letalität war definiert als Todesursache, welche definitiv oder wahrscheinlich zumindest dem PCa zugeschrieben werden konnte. Eine metastasierte Erkrankung bezog sich auf Knochen-, viszerale und Lymphknotenmetastasen oder einen PSA-Wert > 10 µg/l. Progress wurde definiert als Nachweis einer Metastasierung, klinische T3/T4-Erkrankung, Langzeit-ADT, Ureterobstruktion, Rektalfistel oder Notwendigkeit eines Blasenkatheters wegen lokaler Tumorprogression.

Die Lebensqualität wurde mit „patient-reported outcomes“ (PROM) ermittelt, nämlich mit Expanded Prostate

---

**Originalpublikation** Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL et al (2020) Ten-year mortality, disease progression, and treatment-related side effects in men with localised prostate cancer from the ProtecT randomised controlled trial according to treatment received. *Eur Urol* (3):320–330. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.030>.

---

✉ Dr. med. Simon K. B. Spohn  
[Simon.Spohn@uniklinik-freiburg.de](mailto:Simon.Spohn@uniklinik-freiburg.de)

<sup>1</sup> Universitätsklinikum Freiburg – Klinik für Strahlenheilkunde, Robert-Koch-Straße 3, 79106 Freiburg, Deutschland

Index Composite (EPIC) und dem Fragebogen der International Continence Society Male Short Form (ICSmaleSF). Die dargestellte statistische Analyse umfasste die Treatment-received-Analyse der Randomised- und Treatment-choice-Kohorten. Zum Vergleich der Ergebnisse zwischen den Therapiegruppen wurde in beiden Kohorten ein „propensity score matching“ mit den Kovariaten cT-Stadium, Gleason-Score-Gruppe, logarithmisch-transformiertes PSA, Alter und Studienzentrum vorgenommen. In weiteren explorativen Analysen wurden die Daten beider Kohorten kombiniert.

**Ergebnisse** Von den 1643 Männern in der randomisierten-Kohorte erhielten 1260 (78 %) ihre zugewiesene Behandlung. In der Treatment-choice-Kohorte entschieden sich 507 (51 %) für AM, 262 (26 %) für RP und 189 (19 %) für RT (13 % für RT nach Protokoll und 6 % für eine andere RT inklusive Brachytherapie). Das mediane Monitoring der AM-Gruppe betrug 7,7 Jahre in der Randomised-Kohorte und 7,5 Jahre in der Treatment-choice-Kohorte. In letzterer unterschied sich die Wahl der Therapie deutlich und Patienten mit höhergradigem Risikoprofil entschieden sich häufiger für radikale Therapien („selection bias“).

In beiden Kohorten wurden in der AM-Gruppe mit ca. 45 % der Männer ähnliche Raten beobachtet, bei denen nach median 10 Jahren eine aktive Therapie durchgeführt wurde. Die ITT-Analyse mit „propensity score matching“ zeigte in beiden Kohorten der AM-Gruppe signifikant häufiger eine Metastasierung (6,0–6,1 % AM vs. 2,2–3,3 % RP vs. 1,7–3,2 % RT), ein Progress (17–24 % AM vs. 5,6–8,5 % RP vs. 6,3–8,6 % RT) und eine Initiierung einer ADT (6,5–8,8 % AM vs. 4,6–4,8 % RP vs. 5,3–6,2 % RT) bei allerdings geringen absoluten Differenzen. Die Treatment-received-Analyse erbrachte ähnliche Tendenzen, zeigte allerdings geringere Raten an Progress und einen späteren Beginn einer ADT in der AM-Gruppe der Treatment-choice-Kohorte.

Die gepoolte Analyse beider Kohorten erbrachte starke Hinweise darauf, dass RP oder RT, jeweils im Vergleich mit AM, die Inzidenz PCa-spezifischer Tode (Hazard Ratio [HR] 0,32–0,34), von Metastasierung (HR 0,33–0,40), Tumorprogress (HR 0,23) und Beginn einer ADT (HR 0,49–0,57) reduziert. Unterschiede bei Toden jeglicher Ursache konnten nicht ermittelt werden.

In der explorativen Analyse wurden die RP- und RT-Gruppen kombiniert und mit der AM-Gruppe verglichen. Aktive Therapie führte zu einer Reduktion der PCa-spezifischen Mortalität in beiden Kohorten (HR 0,34 in der randomisierten-Kohorte und 0,27 in der Treatment-choice-Kohorte, gepoolt 0,31 mit  $p=0,003$ ).

Die Analyse der PROM erbrachte 6 Jahre nach RP eine signifikant höhere Rate an Urininkontinenz (21 %) als nach AM (7,0 %) oder RT (2,3 %). In der RT-Gruppe bzw. RP-

Gruppe berichteten 18,5 % bzw. 5 % der Patienten über eine erhaltene Potenz nach 6 Monaten. Im weiteren Verlauf erholte sich die Potenz geringfügig. Auch in der AM-Gruppe kam es zu einer kontinuierlichen Reduktion der Potenz, was das Alter und die Initiierung aktiver Therapien im Verlauf widerspiegelt.

**Schlussfolgerung der Autoren** Eine radikale Antitumorthherapie des Low- und Intermediate-risk-PCa mit Prostatektomie oder Strahlentherapie reduziert die Rate an Metastasierungen oder Progress. Allerdings kann sie die sexuelle Potenz, die Urin- und die Darmfunktion beeinträchtigen. Die explorativen Analysen legen die Annahme nahe, dass radikale Therapien möglicherweise auch die PCa-spezifische Letalität senken bei insgesamt niedrigen Sterbezahlen. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse müssen mögliche Bias- und Störfaktoren berücksichtigt werden.

## Kommentar

Das Prostatakarzinom ist nach wie vor die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes. Aufgrund der unterschiedlichen Aggressivität der PCa steht den Ärzten und Patienten eine Vielzahl an therapeutischen Möglichkeiten zur Auswahl. Das „active monitoring“ soll v. a. bei Patienten mit Low-risk-Karzinomen eine Übertherapie vermeiden und nur Patienten mit klinisch relevanter Erkrankung einer kurativen Therapie zuführen. In dieser Patientenkohorte ist eine radikale Therapie insbesondere bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren indiziert. Neben einer Reduktion der Sterblichkeit spielt hierbei auch die Verhinderung von Komplikationen infolge eines lokalen Tumorprogresses oder einer Metastasierung eine Rolle.

Die hier kommentierte ProtecT-Studie ist eine richtungweisende Studie, deren 10-Jahres-Auswertung eine Äquivalenz von „active monitoring“, radikaler Prostatektomie und perkutaner Strahlentherapie hinsichtlich der PCa-spezifischen Letalität bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung gezeigt hat [1]. Die langsame Tumorprogression des PCa mit hohem Risiko von den nicht-PCa-spezifischen Todesursachen zu unterscheiden, stellt eine besondere Herausforderung für das Design und die Interpretation von klinischen Studien dar, da hohe Patientenzahlen und lange Nachbeobachtungszeiträume von >10 Jahren zur Evaluation des primären Endpunkts Gesamtüberleben notwendig sind. Die hier erfolgte Hinzunahme der 997 Patienten, die zwar nicht randomisiert, aber trotzdem studienkonform nachbeobachtet wurden, bot den Autoren die Möglichkeit, die Evidenz zu erhöhen. Diese Analyse erbringt zusätzliche Informationen als Basis für individuelle Therapieentscheidungen.

Die ITT- und die Treatment-received-Analysen der beiden Kohorten bestätigten die anfänglichen Studienergebnisse nach 10 Jahren mit einem geringen, aber signifikanten Vorteil der RP- und RT-Kollektive im Vergleich zum AM hinsichtlich der Metastasierung, der Tumorprogression und des Zeitintervalls bis zur notwendigen Initiierung einer ADT. Wegen der möglichen Komplikationen infolge der Metastasierung hat sich das metastasenfrem Überleben als validierter Surrogatparameter für das Gesamtüberleben etabliert und ermöglicht damit eine Verkürzung der üblicherweise mehr als eine Dekade dauernden Nachbeobachtungszeit [2].

Ähnlich den initialen Ergebnissen ist auch in der Treatment-choice-Kohorte die etwas geringere Rate an PCa-spezifischen Toden grenzwertig statistisch signifikant. In der explorativen, gepoolten Analyse beider Kohorten jedoch konnte ein signifikanter, aber in absoluten Zahlen weiterhin geringer Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens für radikale Therapien gezeigt werden. Eine dezidierte Auswertung nach Risikogruppen wurde zwar nicht explizit beschrieben, ist aber doch insbesondere im Hinblick auf das Intermediate-risk-Profil von Interesse. Die Daten zeigen nämlich im zusätzlichen Material, dass eine zielgerichtete Therapie bei Vorliegen eines höheren Gleason-Scores die Metastasierung und die PCa-spezifischen Tode verringert und übrigens auch die Indikation einer ADT verzögert. Diese Ergebnisse können im individuellen Fall als Basis dienen, eine radikale Therapie auch bei Low- oder Intermediate-risk-Profil zu rechtfertigen, insbesondere im jüngeren Erkrankungsalter oder weiterer hoher Lebenserwartung.

Zudem sind Fortschritte in der Diagnostik bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Während in der ProtecT-Studie der Gleason-Score mittels ultraschallgesteuerter transrektaler Biopsie ermittelt wurde, ist heutzutage die MRT-gesteuerte Biopsie weit verbreitet und ermöglicht eine bessere Detektion von Tumoren mit hohem Risikoprofil (Gleason-Score  $\geq 4+3$ ; [3]). Zudem ist die Genauigkeit von Biopsieergebnissen limitiert, ergibt die Histopathologie nach Prostatektomie doch in ca. 30% der Fälle einen höheren Gleason-Score [4]. Dieser Aspekt ist bei der Hinzunahme der Treatment-choice-Kohorte nicht berücksichtigt und deshalb möglicherweise für die vorgestellten Ergebnisse mitursächlich. Fortschritte in der Diagnostik könnten in Zukunft diese Unsicherheit beseitigen. Viele Studien haben auch die Nützlichkeit von Radiomics-Analysen aus MRT-Daten zur Bestimmung der PCa-Aggressivität gezeigt [5]. Zudem hat sich die Positronenemissionstomographie mit Tracern gegen das prostataspezifische Membranantigen (PSMA-PET/CT) in der Diagnostik des PCa etabliert und liefert auch für die intraprostatistische Tumordetektion wichtige komplementäre Informationen. Radiomics-Analysen der PSMA-PET/CT zeigen ebenfalls viel-

versprechende Ergebnisse zur nichtinvasiven Tumordetektion [6].

Bei der Therapieentscheidung sind insbesondere im Patientenkollektiv der Low- und Intermediate-risk-Patienten, wie oben bereits ausgeführt, neben dem onkologischen Outcome die Therapiefolgen zu bedenken. Die dargestellte Auswertung der PROM zeigte auch tatsächlich erhöhte Raten für Inkontinenz nach RP und ähnliche Raten für Nykturie in allen Therapiegruppen, erhöhte erektile Dysfunktionen insbesondere nach RP sowie häufiger Hämatochezie nach RT. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist jedoch auf die überholten Therapietechniken der ProtecT-Studie hinzuweisen, deren Rekrutierungszeitraum 1999–2009 war. Der Großteil der Patienten (87%) in der RP-Gruppe erhielt eine offene radikale Prostatektomie und die Patienten in der RT-Gruppe erhielten eine konventionelle 3-D-Strahlentherapie. Eine prospektive Studie mit 2550 Patienten konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass unter Verwendung moderner Operations- (robotergestützte Op.) und Bestrahlungstechniken (intensitätsmodulierte Strahlentherapie [IMRT]) die RP nach 3 Jahren mit einer signifikanten Reduktion der sexuellen Dysfunktion und Urinkontinenz im Vergleich zu RT und AM einhergeht. Gastrointestinale Nebenwirkungen waren bei perkutaner RT häufiger als bei RP oder AM, zeigten aber nach 3 Jahren keinen signifikanten Unterschied [7]. Somit ist durch die heutigen technischen Möglichkeiten eine nebenwirkungsärmere Therapie als zum Zeitpunkt der Patientenrekrutierung der ProtecT-Studie zu erwarten. Neben einem exzellenten Nebenwirkungsprofil bietet die Strahlentherapie zudem mit der Brachytherapie und den modernen Fraktionierungsschemata zusätzliche Therapieoptionen. Die Evidenz der alleinigen High-dose-rate-Brachytherapie basiert in dieser Patientenkohorte größtenteils auf retrospektiven Studien. Allerdings zeigte eine prospektive monozentrische Studie mit 63 Patienten eine gute Verträglichkeit einer einmaligen HDR-Brachytherapie, deren Langzeitergebnisse bezüglich biochemischer Kontrolle allerdings noch ausstehen [8]. Des Weiteren verbreiten sich die moderat hypofraktionierte [9] und stereotaktische Strahlentherapie [10] insbesondere im angelsächsischen Raum, wodurch nichtinvasive, effektive und äquitoxische Therapieoptionen mit reduzierter Therapiedauer zur Verfügung stehen.

## Fazit

- Die hier besprochene Studie zeigt, dass kurativ ausgerichtete Therapien, wie Prostatektomie und Strahlentherapie, bei Low- und Intermediate-risk-PCa gleichwertig sind und den lokalen und distanten Progress verhindern können.

- Bei der Therapieentscheidung sind insbesondere im Patientenkollektiv der Low- und Intermediate-risk-Patienten neben dem onkologischen Outcome die Therapiefolgen zu bedenken. Die dargestellte Auswertung der PROM zeigte auch tatsächlich erhöhte Raten für Inkontinenz nach RP und ähnliche Raten für Nykturie in allen Therapiegruppen.
- Die Studie schafft Evidenz für eine höhere Letalität bei AM. Diese aktualisierten Daten können in dieser Patientenkohorte zur individuellen Therapieentscheidung herangezogen werden.
- Die Daten bieten im Kontext mit modernen Behandlungstechniken – operativ und radioonkologisch – und entsprechenden Therapieregimen eine effektive und sichere Behandlung.

*Simon Spohn und Anca-Ligia Grosu, Freiburg/Brsg.*

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** S.K.B. Spohn und A.-L. Grosu 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. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P et al (2016) 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 375(15):1415–1424
2. Hartman HE, Jackson WC (2020) Surrogate endpoints in localized prostate cancer. *Cancer J* 26(1):48–52
3. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N et al (2015) Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 313(4):390–397
4. Cohen MS, Hanley RS, Kurteva T, Ruthazer R, Silverman ML, Sorcini A et al (2008) Comparing the Gleason prostate biopsy and Gleason prostatectomy grading system: the Lahey clinic medical center experience and an international meta-analysis. *Eur Urol* 54(2):371–381
5. Sun Y, Reynolds HM, Parameswaran B, Wraith D, Finnegan ME, Williams S et al (2019) Multiparametric MRI and radiomics in prostate cancer: a review. *Australas Phys Eng Sci Med* 42(1):3–25
6. Zamboglou C, Bettermann AS, Gratzke C, Mix M, Ruf J, Kiefer S et al (2020) Uncovering the invisible-prevalence, characteristics, and radiomics feature-based detection of visually undetectable intraprostatic tumor lesions in (68)GaPSMA-11 PET images of patients with primary prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05111-3>
7. Barocas DA, Alvarez J, Resnick MJ, Koyama T, Hoffman KE, Tyson MD et al (2017) Association between radiation therapy, surgery, or observation for localized prostate cancer and patient-reported outcomes after 3 years. *JAMA* 317(11):1126–1140
8. Krauss DJ, Ye H, Martinez AA, Mitchell B, Sebastian E, Limbacher A et al (2017) Favorable preliminary outcomes for men with low- and intermediate-risk prostate cancer treated with 19-Gy single-fraction high-dose-rate Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97(1):98–106
9. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D et al (2016) Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 17(8):1047–1060
10. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, Mantz CA, Collins SP, Aghdam N et al (2019) Long-term outcomes of stereotactic body radiotherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Netw Open* 2(2):e188006



# Teilbrustbestrahlung oder Ganzbrustbestrahlung beim Mammakarzinom: Metaanalyse zur Frage der lokalen Kontrolle

Gunther Klautke<sup>1</sup>

Angenommen: 12. April 2021 / Online publiziert: 26. April 2021  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

**Hintergrund** Die postoperative Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation senkt die Lokalrezidivrate und verbessert das Gesamtüberleben der Patientinnen. Die postoperative Bestrahlung erfolgt meist als Ganzbrustbestrahlung, früher über einen Behandlungszeitraum von 5 bis 6 Wochen, heute hypofraktioniert, meist über 3 Wochen. In den letzten 10 bis 20 Jahren wurde auch unter Berücksichtigung des Tumorstadiums die Teilbrustbestrahlung als Alternative angesehen, die je nach Technik über einen kürzeren Zeitraum von 1 bis 3 Wochen appliziert wird. Ziel dieser Metaanalyse war der Vergleich von Effektivität und Toxizität zwischen diesen beiden strahlentherapeutischen Optionen.

**Methode** In diese Metaanalyse wurden randomisierte Studien eingeschlossen, die im Zeitraum von 2005 bis 2020 publiziert worden sind, nach 1995 initiiert wurden, mehr als 100 Patienten inkludierten und eine Nachbeobachtungszeit von wenigstens 5 Jahren aufweisen. Studien zur intraoperativen Strahlentherapie wurden ausgeschlossen. Ziel war der Vergleich von „ipsilateralen Brusttumorrezidiven“ nach 5 Jahren sowie Hauttoxizität und das kosmetische Ergebnis.

**Ergebnisse** In die Metaanalyse gingen 7 Studien ein, 4840 Patientinnen erhielten eine Ganzbrustbestrahlung, 4918 eine Teilbrustbestrahlung. Die lokale Tumorrezidivrate, bezogen auf 5 Jahre, betrug 1,7 % in der Ganzbrust-RT-Gruppe und 1,8 % in der Teilbrust-RT-Gruppe, wobei nach externer Teilbrust-RT 1,7 % Tumorrezidive und nach Brachythera-

pie 2,2 % Tumorrezidive auftraten. Die akute Hauttoxizität Grad 2/3 betrug 47,5 % nach Ganzbrust-RT und 7,1 % nach Teilbrust-RT. Die Spättoxizitäten an der Haut lagen bei 0 % bzw. 1 %. Ein gutes kosmetisches Ergebnis wurde in 88 % nach Ganzbrust-RT und in 89 % nach Teilbrust-RT erhoben.

**Schlussfolgerung der Autoren** Die Raten an In-Brust-Rezidiven nach Teilbrust-RT und Ganzbrust-RT unterscheiden sich nicht, wobei die Teilbrust-RT deutlich weniger Akuttoxizität bewirkt.

## Kommentar

Zu der Fragestellung der Ganzbrust-RT oder Teilbrust-RT gab es in der letzten Zeit mehrere Metaanalysen mit zum Teil unterschiedlichen Ergebnissen, was nicht nur an der Beschränkung auf „moderne Studien“ liegt, wie dies die Autoren betonen, sondern an der exakten Fragestellung. Als konsistent kann eine höhere Akuttoxizität der Haut bei der Ganzbrust-RT angesehen werden, was allerdings nicht verwundert, da die Haut Teil des Zielvolumens bei der Ganzbrust-RT ist. Diese höhere Akuttoxizität hat allerdings keinen Einfluss auf die Spättoxizitätsdaten sowie das kosmetische Ergebnis.

Befürworter der Teilbrust-RT führen als positives Argument eine geringere kardiale und pulmonale Toxizität an als bei der Ganzbrust-RT, was sich ggf. auch beim Gesamtüberleben positiv auswirken könnte. Nun wurde dies in der aktuellen Metaanalyse nicht untersucht, aber in einer vergleichbaren Metaanalyse von Valachis und Kollegen [1]. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Gesamtüberlebens. Ebenso kann eine moderne Ganzbrust-RT linksseitig in DIBH-Technik („deep inspiration breath hold“) die mögliche kardiale (Spät-)Toxizität minimieren. Auch das „Zeitargument“ für die Teilbrustbestrahlung ist mit der Hypofraktionierung bei der Ganzbrust-RT nicht mehr sehr stichhaltig.

**Originalpublikation** Shah C, Jia X, Hobbs BP et al (2021) Outcomes with Partial Breast Irradiation vs. Whole Breast Irradiation: a Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09447-w>

✉ PD Dr. med. Gunther Klautke  
g.klautke@skc.de

<sup>1</sup> Klinik für Radioonkologie, Klinikum Chemnitz, Flemmingstraße 2, 09116 Chemnitz, Deutschland

Bleibt die lokale Effektivität der beiden Methoden als mögliches Entscheidungskriterium. Unabhängig davon, dass für diese Fragestellung ein Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren als zu kurz angesehen werden muss, sollte genau definiert werden, was unter lokaler Kontrolle verstanden werden soll: die lokale Kontrolle im Tumorbett, die In-Brust-Kontrolle oder gar die lokoregionäre Kontrolle inklusive der Bereiche der Lymphabflusswege, denn spätestens seit der Z0011-Studie von Giuliano et al. [2] ist ja der positive Effekt einer Ganzbrust-RT auf die Axillaregion bekannt. So wurde in der aktuellen Metaanalyse nicht deutlich definiert, was die Autoren unter „ipsilateral breast tumor recurrence“ verstehen, das lokale Tumorbettrezidiv oder jedes In-Brust-Rezidiv. Hier sind zwei andere Metaanalysen in ihren Aussagen präziser und definieren „Lokalrezidiv“ als jedes In-Brust-Rezidiv [1, 3], was dann auch in diesen beiden Analysen zum gleichen Ergebnis führt. Die Lokalrezidivrate (also die Rate an In-Brust-Rezidiven) ist bei der Teilbrust-RT signifikant höher. Wenn diese Metaanalysen dann noch eine signifikant bessere axillare Kontrolle [1] und ein im Trend besseres DFS ([3];  $p=0,09$ ) in der Gruppe der Ganzbrust-RT aufzeigen, bleiben wenig objektive Argumente für eine Teilbrust-RT übrig.

## Fazit

Wie bei anderen Metaanalysen auch, muss genau definiert sein, was unter „ipsilateral breast tumor recurrence“ ver-

standen werden soll. Wir unterstützen Valachis et al. [1] und Korzets et al. [3] in ihren präziseren Aussagen, die bei den sog. Lokalrezidiven zwischen In-Brust-Rezidiven und anderen differenzieren. Und die Rate an In-Brust-Rezidiven ist nämlich nach Teilbrustbestrahlungen signifikant höher als nach der Ganzbrust-RT. Wenn diese Metaanalysen dann noch eine signifikant bessere axillare Kontrolle [1] und ein im Trend besseres DFS [3] aufzeigen, bleiben wenig objektive Argumente zugunsten einer Teilbrust-RT übrig.

*Gunther Klautke, Chemnitz*

**Interessenkonflikt** G. Klautke gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP et al (2010) Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J* 16:245–251
2. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L et al (2017) Effect of axillary dissection vs. no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (alliance) randomized clinical trial. *JAMA* 318:918–926
3. Korzets Y, Fyles A, Shepshelovich D et al (2019) Toxicity and clinical outcomes of partial breast irradiation compared to whole breast irradiation for early-stage breast cancer: a systemic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 175:531–545



# Lorlatinib als vielversprechendes Medikament in der zukünftigen Therapie des fortgeschrittenen ALK-positiven nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

Johanna Richter<sup>1</sup> · Jürgen Dunst<sup>2</sup>

Angenommen: 12. April 2021 / Online publiziert: 10. Juni 2021  
© Der/die Autor(en) 2021

**Hintergrund** Zielgerichtete Therapien haben in den letzten Jahren die Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) drastisch verändert. Ein besseres Verständnis der Pathogenese ermöglichte die Entwicklung von Tyrosinkinaseinhibitoren, die spezifisch in die Signalwege von Treibermutationen eingreifen [1]. Eine dieser Treibermutationen beim NSCLC ist das ALK-Rearrangement (Anaplastic Lymphoma Kinase). Ein solches Rearrangement liegt bei ca. 7% aller Patienten mit NSCLC vor [2]. Mit der Entwicklung von Crizotinib wurde der erste zielgerichtete Tyrosinkinaseinhibitor für Patienten mit einem ALK-positiven Bronchialkarzinom hergestellt [1]. Trotz des Erfolgs wurde schon nach kurzer Zeit das Auftreten von Resistenzen unter Crizotinibtherapie beschrieben [3]. Es folgte die Entwicklung mehrerer Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation wie Alectinib und Brigatinib. Auch unter der Therapie mit den weiterentwickelten Tyrosinkinaseinhibitoren kam es zu Resistenzbildung. Lorlatinib, ein Tyrosinkinaseinhibitor der dritten Generation, zeigte eine breitere Wirksamkeit auch beim Vorliegen von Resistenzmutation gegen Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation sowie eine besonders hohe ZNS-Wirksamkeit [4]. Die CROWN-Studie als globale, prospektive, randomisier-

te Phase-III-Studie untersuchte nun Lorlatinib im Vergleich mit Crizotinib als Therapie von Patienten mit unbehandelten, fortgeschrittenen ALK-positiven nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen.

**Patientengut und Methoden** In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit fortgeschrittenen bzw. metastasierten ALK-positiven NSCLC (Stadium IIIB bzw. IV), die zuvor nicht systemisch behandelt worden waren. Die rekrutierten Patienten mussten mindestens eine extrakranielle vorher nicht bestrahlte Manifestation aufweisen. Eingeschlossene Patienten zeigten einen ECOG-Status zwischen 0 und 2 sowie eine dem Protokoll entsprechend ausreichende Knochenmarks-, Pankreas-, Nieren- als auch Leberfunktion. Je nach Gruppenzuordnung erhielten die Patienten entweder 100mg Lorlatinib einmal täglich oder 250mg Crizotinib zweimal täglich. Ab dem Zeitpunkt der Randomisierung erfolgte eine Beurteilung des Tumors alle 8 Wochen anhand von CT- bzw. MRT-Aufnahmen des Thorax, Abdomens und Beckens. Zusätzlich erfolgte unabhängig vom ZNS-Befall stets eine MRT-Bildgebung des Kopfes. Als primärer Endpunkt der Studie wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) festgelegt. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), objektives Ansprechen bei ZNS-Befall sowie die Verträglichkeit des Medikaments.

**Originalpublikation** Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G et al (2020) First-line Lorlatinib or Crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *New Engl J Med* (21):2018–2029

✉ Cand. med. Johanna Richter  
johannarichter@outlook.de

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

<sup>1</sup> Strahlentherapie und Onkologie,  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel,  
Deutschland

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

**Ergebnisse** Von März 2017 bis Februar 2019 konnten insgesamt 296 Patienten rekrutiert werden. Im Rahmen der Randomisierung wurden 149 Patienten der Lorlatinibgruppe und 147 Patienten der Crizotinibgruppe zugeordnet. Zu Beginn der Studie lag bei 26% der Patienten in der Lorlatinibgruppe sowie bei 27% der Patienten der Crizotinibgruppe eine Gehirnetastasierung vor. Im Rahmen einer geplanten Zwischenanalyse wurden die Daten nach Eintritt von 75% aller zu erwartenden Ereignisse ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse war es bei insgesamt 127 Patienten entweder zu einem Krankheitsfortschritt oder zum Tod gekommen. Innerhalb der Lorlatinibgruppe kam

es bei 41 der 149 Patienten (28 %) zu einem derartigen Ereignis, während es innerhalb der Crizotinibgruppe 86 der 147 Patienten (59 %) betraf.

Nach 12 Monaten waren 78 % (95 %-KI 70–84 %) der Patienten der Lorlatinibgruppe noch am Leben ohne weiteren Krankheitsfortschritt, während es in der Crizotinibgruppe nur 39 % (95 %-KI 30–48 %) waren. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 18,3 Monate in der Lorlatinibgruppe und 14,8 Monate in der Crizotinibgruppe. Die Hazard Ratio im Hinblick auf Krankheitsfortschritt oder Tod lag mit 0,28 (95 %-KI 0,19–0,41;  $p < 0,001$ ) zugunsten der Lorlatinibgruppe. Ein objektives Ansprechen zeigte sich bei 70 % in der Lorlatinibgruppe und nur bei 27 % innerhalb der Crizotinibgruppe. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse konnte noch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Gesamtüberleben festgestellt werden.

Unter den Patienten mit messbarer Gehirnmetastasierung zum Ausgangszeitpunkt zeigten innerhalb der Lorlatinibgruppe 82 % ein intrakranielles Ansprechen und 72 % eine intrakranielle Komplettremission. Ein anhaltendes intrakranielles Ansprechen für mindestens 12 Monate konnte bei 72 % der Patienten der Lorlatinibgruppe erreicht werden, während dies bei keinem Patienten der Crizotinibgruppe der Fall war. Nur 3 % der Patienten in der Lorlatinibgruppe zeigten unter der Therapie ein Fortschreiten der Gehirnmetastasierung, hingegen 33 % der Crizotinibpatienten.

Unter Lorlatinibeinnahme traten folgende unerwünschte therapiebedingte Ereignisse häufiger als unter Einnahme von Crizotinib auf: Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Ödeme, Gewichtszunahme, periphere Neuropathie, kognitive Nebenwirkungen, Anämie, Bluthochdruck, Stimmungsveränderungen sowie Hyperlipidämie. In der Lorlatinibgruppe wurden häufiger höhergradige Nebenwirkungen (CTCAE-Grad 3 oder 4) erfasst als in der Crizotinibgruppe. Unter der Therapie kam es im Rahmen unerwünschter Ereignisse in beiden Gruppen bei je 5 Patienten zum Tod. In der Lorlatinibgruppe wurden 2 dieser Todesfälle als möglicherweise therapieassoziiert eingestuft. Unerwünschte therapieassoziierte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, lagen bei 7 % der Patienten der Lorlatinibgruppe und 9 % der Patienten der Crizotinibgruppe vor.

**Schlussfolgerung der Autoren** Patienten der Lorlatinibgruppe erleben insgesamt eine wesentliche Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität im Vergleich zur Ausgangslage und den Patienten der Crizotinibgruppe.

## Kommentar

Bisher wurde Lorlatinib in der Zweitlinie nach erfolgloser Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren der ersten bzw. zwei-

ten Generation zugelassen. Wie präklinische sowie Phase-I- und -II-Studien vermuten ließen, zeigte sich Lorlatinib auch in den Zwischenergebnissen der Phase-III-Studie überlegen gegenüber der Therapie mit Crizotinib, dem Tyrosinkinaseinhibitor der ersten Generation. Die inzwischen entwickelten Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation konnten in Studien jedoch bereits ebenfalls eine Überlegenheit gegenüber Crizotinib zeigen [5, 6]. Obwohl ein direkter Vergleich zwischen verschiedenen Studien von Natur aus aufgrund des unterschiedlichen Studienaufbaus sowie untersuchter Populationen nur eingeschränkte Aussagekraft besitzt, zeigte Lorlatinib einen mindestens genauso großen Effekt im Vergleich zu Crizotinib wie Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation. Das PFS nach 12 Monaten lag mit 78 % bei Lorlatinib sogar oberhalb des PFS unter Alectinib oder Brigatinib mit 68,4 % bzw. 67 %. Verglichen mit der Crizotinibtherapie zeigte Lorlatinib mit einer Hazard Ratio von 0,28 ein 72 %ig niedrigeres Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod. Alectinib und Brigatinib präsentierten im Vergleich zur Crizotinibtherapie nur ein 53 %ig bzw. 51 %ig niedrigeres Risiko für ein solches Ereignis [5, 6].

Eine Metastasierung ins Gehirn ist ein häufiges und prognosebestimmendes Problem innerhalb der Gruppe des ALK-positiven NSCLC [7]. Lorlatinib zeigte im Vergleich zu Crizotinib eine überlegene Wirksamkeit auf eine vorliegende Gehirnmetastasierung. Vorangegangene Studien zu Crizotinib hatten bereits eine schlechte Überwindung der Blut-Hirn-Schranke festgestellt [8]. Lorlatinib wurde als Tyrosinkinaseinhibitor der dritten Generation gezielt mit Eigenschaften für eine hohe intrakranielle Verfügbarkeit entwickelt. Auch Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation weisen ein besseres intrakranielles Ansprechen im Vergleich zu Crizotinib auf. Die Ansprechraten messbarer Gehirnmetastasen auf die Therapie mit Alectinib bzw. Brigatinib zeigten sich vergleichbar mit dem in der CROWN-Studie erreichten Ansprechen unter Lorlatinib. Trotz vergleichbarer Ansprechraten präsentierte Lorlatinib höhere Raten an intrakraniellen Komplettremissionen im Vergleich zu Alectinib und Brigatinib [5, 6]. Es werden weitere Studien benötigt, um die Wirksamkeit von Lorlatinib im Vergleich zu Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation zu erkennen.

Die hohen intrakraniellen Ansprechraten der weiterentwickelten Tyrosinkinaseinhibitoren werfen zwangsläufig die Frage auf, welche Rolle die Strahlentherapie in der künftigen Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit ZNS-Befall spielt. Durch den Einsatz weiterentwickelter Tyrosinkinaseinhibitoren wie Lorlatinib in der Erstlinie könnte möglicherweise eine Ganzhirnbestrahlung erst zeitlich verzögert oder überhaupt ganz vermieden werden [8]. Auch könnten durch Tyrosinkinaseinhibitoren Therapiesituationen erreicht werden, die wieder für die besser

verträgliche stereotaktische Radiochirurgie zugänglich sind [7].

Im Vergleich zu Crizotinib zeigte Lorlatinib häufiger höhergradige unerwünschte Nebenwirkungen. Das Nebenwirkungsprofil deckte sich mit den bereits unter Lorlatinib beschriebenen Ereignissen. Bei der doch recht hohen Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen gilt es jedoch zu beachten, dass es sich bei über der Hälfte dieser Fälle um erhöhte Werte für Cholesterin, Triglyzeride oder beides handelte, beide können erfolgreich medikamentös behandelt werden. Kritischer hingegen sind die kognitiven Nebenwirkungen unter Lorlatinib. Doch konnte gezeigt werden, dass diesen mit einer Dosisanpassung befriedigend begegnet werden kann [9]. Trotz des Vorliegens der beschriebenen Nebenwirkungen verbesserte die Lorlatinibtherapie in Summe die Lebensqualität im Vergleich zur Ausgangslage.

Trotz der breiteren Wirksamkeit von Lorlatinib konnten auch unter der Therapie bereits Resistenzmechanismen identifiziert werden. Dabei entwickeln ca. 35% der Patienten Mischresistenzmutationen im ALK-Gen unter sequenzieller Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren. Analysen zum Auftreten von Resistenzen unter der Therapie von Tyrosinkinaseinhibitoren lassen vermuten, dass die Anwendung aufeinander folgender Tyrosinkinaseinhibitoren zu einer stärkeren Bildung von Mischmutationen führt mit erhöhter Therapieresistenz. Unter Umständen könnte daher eine direkte Behandlung mit Lorlatinib zu einem länger anhaltenden klinischen Ansprechen führen, da sequenzielle Mutationen weniger häufig bei therapie-naiven Patienten auftreten. Die breite Wirksamkeit von Tyrosinkinaseinhibitoren der dritten Generation in der Erstlinie könnte damit die schrittweise verlaufende Anhäufung von Resistenzmutationen verhindern [10]. Es gilt also die Überlegenheit von Lorlatinib in der Erstlinie durch eine möglicherweise geringere Resistenzentwicklung und damit längeren Wirkung im Vergleich zu den Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation nachzuweisen.

## Fazit

Lorlatinib stellt mit dem breiten Wirkungsspektrum sowie der guten intrakraniellen Wirksamkeit ein vielversprechendes Medikament in der zukünftigen Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC dar. Die hohen intrakraniellen Ansprechraten reduzieren die Notwendigkeit einer Ganzhirnbestrahlung. Jedoch werden weitere Daten benötigt, um die Überlegenheit von Lorlatinib gegenüber Tyrosinkinaseinhibitoren der zweiten Generation zu belegen und die Sicherheit des Medikaments weitergehend zu überprüfen. Angesichts der schnellen Entwicklung von Resistenzmutationen gewinnt die genetische Charakterisierung der

Tumoren als Grundlage individueller Therapiekonzepte an Bedeutung.

Johanna Richter, Kiel

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** 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

- Christensen JG, Zou HY, Arango ME, Li Q, Lee JH, McDonnell SR et al (2007) Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther* 6(12):3314–3322
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S et al (2007) Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448(7153):561–566
- Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ et al (2012) Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 18(5):1472–1482
- Bauer TM, Shaw AT, Johnson ML, Navarro A, Gainor JF, Thurm H et al (2020) Brain penetration of Lorlatinib: cumulative incidences of CNS and non-CNS progression with Lorlatinib in patients with previously treated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Target Oncol* 15(1):55–65
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W et al (2017) Alectinib versus Crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377(9):829–838
- Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S et al (2018) Brigatinib versus Crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 379(21):2027–2039. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171>
- Rusthoven CG, Doebele RC (2016) Management of brain metastases in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 34(24):2814–2819
- Shi W, Dicker AP (2016) CNS metastases in patients with non-small-cell lung cancer and ALK gene rearrangement. *J Clin Oncol* 34:107–109
- Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, Thurm H, Peltz G, Chioda MD et al (2019) Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. *Oncologist* 24(8):1103–1110

10. Yoda S, Lin JJ, Lawrence MS, Burke BJ, Friboulet L, Langenbucher A et al (2018) Sequential ALK inhibitors can select for lorlatinib-resistant compound ALK mutations in ALK-positive lung cancer. *Cancer Discov* 8(6):714–729



# Einfluss der Fraktionierung (1 × 24 Gy vs. 3 × 9 Gy) auf onkologische Endpunkte bei der SBRT von Oligometastasen

Robert-Michael Hermann<sup>1</sup> · Hans Christiansen<sup>2</sup> · Michael Bremer<sup>2</sup>

Angenommen: 12. April 2021 / Online publiziert: 11. Mai 2021  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

**Hintergrund und Zielsetzung der Studie** Eine ablative Bestrahlung von Metastasen in oligometastatischen Tumorstadien scheint bei einigen Patienten eine langfristige Kontrolle der Tumorerkrankung, zumindest aber einen günstigeren onkologischen Verlauf zu ermöglichen. Belege dafür lieferte die randomisierte Phase-II-Studie SABR-COMET, die bereits im Aprilheft dieser Zeitschrift kommentiert wurde. Im experimentellen Arm hatten Patienten mit bis zu 5 Metastasen bei kontrolliertem Primärtumor eine (meist fraktionierte) Stereotaxie der Metastasen zusätzlich zur indizierten Systemtherapie erhalten. Durch die SBRT („stereotactic body radiotherapy“) wurde dabei das mediane Überleben (OS) signifikant von 28 auf 41 Monate verlängert [1]. Die für eine optimale lokale Ablation erforderliche Dosis ist allerdings bisher noch nicht etabliert, und sie sollte mögliche Toxizitäten berücksichtigen.

Neben der direkten lokalen Vernichtung der Metastase und der damit verbundenen Vermeidung einer sekundären weiteren Progression der Tumorerkrankung werden auch immunstimulatorische Effekte angenommen [2]. In der hier kommentierten Studie sollte prospektiv geprüft werden, ob die Fraktionierung der ablativen Radiotherapie einzelner Metastasen bei oligometastasierter Erkrankung einen Einfluss auf die onkologischen Ergebnisse hat: ultrahohe

Einzeitbestrahlung („single dose radiotherapy“, SDRT) vs. 3 Fraktionen (SBRT).

**Studiendesign** Zwischen 2010 und 2015 wurden 117 Patienten mit einer oligometastasierten Tumorerkrankung und insgesamt 154 Metastasen prospektiv randomisiert, zwischen einer Metastasenablation mit 24 Gy „ultrahoher“ Einzeitbestrahlung (SDRT) im Vergleich zu einer hypofraktionierte Körperstereotaxie mit 3 × 9 Gy (SBRT). Dieses SBRT-Dosierungskonzept wurde gewählt, da es zum Zeitpunkt der Studienkonzeption als Standard bei der SBRT von Oligometastasen in Knochen und Lymphknoten galt. Einschlusskriterien waren maximal 5 ossäre oder lymphogene Metastasen bis 6 cm Größe. Solche in unmittelbarer Nähe zu kritischen Risikoorganen wurden ausgeschlossen. Die Therapie des Primärtumors und etwaige adjuvante Therapien erfolgten ad libitum.

Für die Bestrahlungsplanung wurden die bildgebend dargestellten GTV als CTV aufgefasst und mit 2–3 mm zum PTV expandiert, unter Exklusion von Risikoorganen. Dosierte wurde auf die 100%-Isodose, welche das PTV vollständig umschloss. Die Bestrahlungen erfolgten mithilfe von LINAC unter Bildführung durch Cone-Beam-CT; intrafraktionelle Bewegungen bis 2 mm wurden toleriert.

Primärer Endpunkt war die lokale Kontrolle, sekundäre Endpunkte waren Toxizität und der weitere klinische Verlauf, insbesondere die weitere metastatische Progression außerhalb des Zielvolumens.

**Ergebnisse** Initial war eine Rekrutierung von 200 Patienten in 4 Jahren geplant, um mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % einen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen von 85 % nach SDRT bzw. 70 % nach SBRT in der lokalen Kontrolle nach einem Jahr nachweisen zu können. Wegen schleppender Patienteneinschleusung wurde die Studie aber vorzeitig nach 117 Patienten geschlossen. Die statistische Reanalyse zeigte trotzdem noch eine Power > 90 %, um die unterstellten Unterschiede nachweisen zu können. Eine SDRT erhielten 59 Patienten (77 Metas-

---

**Originalpublikation** Zelefsky MJ, Yamada Y, Greco C et al (2021) Phase III multi-center, prospective, randomized trial comparing single dose 24 Gy radiotherapy to a 3-fraction SBRT regimen in the treatment of oligometastatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.01.004>. Online ahead of print

---

✉ Prof. Dr. med. Robert-Michael Hermann  
hermann@strahlentherapie-westerstede.com

<sup>1</sup> Zentrum für Strahlentherapie,  
Mozartstr. 30, 26655 Westerstede, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Strahlentherapie und Spezielle  
Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover,  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland

tasen), 58 (77 Metastasen) eine SBRT, zwei Drittel der Patienten waren männlich, 80% hatten eine solitäre Metastase, lediglich 5% mehr als 2 Metastasen. Fast 90% der Metastasen waren im Knochen lokalisiert, in über der Hälfte in der Wirbelsäule. Fast die Hälfte der Patienten litt an einem Prostatakarzinom und knapp 10% an einem Bronchialkarzinom. Eine Systemtherapie erhielten 60%.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 52 Monaten zeigten nach SDRT 2,7% und 5,8% innerhalb von 2 bzw. 3 Jahren einen lokalen Progress (im Vergleich zu 9,1% resp. 22% nach SBRT) ( $p=0,0048$ ). Auch die metastatische Progressionsrate außerhalb der Bestrahlungsvolumina betrug 3 Jahre nach SDRT nur ein Viertel im Vergleich zu SBRT mit 5,3% vs. 22,5% ( $p=0,01$ ). Von den 18 Patienten mit lokaler Progression in den Bestrahlungsvolumina entwickelte die Hälfte auch einen systemischen Progress, verglichen mit nur 7% der lokal kontrollierten Patienten. Eine adjuvante systemische Therapie war weder mit der lokalen noch mit der distanten Progressionshäufigkeit assoziiert.

Grad-2/3-Toxizitäten traten relativ selten auf. Deshalb waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Nach SDRT wurden doppelt so häufig Grad-2- (11,7%) und Grad-3-Nebenwirkungen (7,8%) erfasst, im Vergleich zur SBRT mit 6,5% resp. 3,9%. Frakturen entwickelten sich bei 2,6% der Patienten, unabhängig von der Fraktionierung.

**Schlussfolgerungen der Autoren** Die SDRT erzielt eine höhere lokale Kontrolle als die SBRT, die in einer „frühen oligometastatischen Situation“ eine deutliche Reduktion der weiteren metastatischen Progression bewirken kann.

## Kommentar

Die hier berichtete langfristige lokale Ablationsrate nach einer ultrahohen SDRT mit 24 Gy ist plausibel und wurde 2019 auch in einer anderen, prospektiven Studie nach 5 Jahren mit >90% erreicht [3]. Andererseits wurde auch in SABR-COMET nach  $3 \times 9$  Gy innerhalb von 2 Jahren in 25% der Fälle ein lokaler Progress beschrieben [1].

Dieser Befund einer deutlich höheren lokalen Kontrolle nach einer ultrahohen SDRT wird ebenfalls durch eine nichtrandomisierte Studie bestätigt, die bei Wirbelsäulenmetastasen von (radioresistenten) Nierenzellkarzinomen nach SDRT mit 24 Gy (vs. SBRT mit  $3 \times 9$  und  $5 \times 6$  Gy) eine signifikant bessere lokale Ein- und Zweijahreskontrolle mit 95% vs. 71% und 86% vs. 55% zeigte [4].

Strahlenbiologisch ist die deutlich höhere lokale Kontrolle nach SDRT gegenüber der SDRT zunächst überraschend, weil nach  $3 \times 9$  Gy ebenfalls eine weitgehende Eradikation klonogener Tumorzellen angenommen werden darf. Hinsichtlich der biologisch effektiven Dosis (BED) ist eine

SBRT mit  $3 \times 9$  Gy einer SDRT mit  $1 \times 24$  Gy allerdings rechnerisch nach dem LQ-Model unterlegen. Dabei scheinen die ultrahohen Einzeldosen distinkte biologische Wirkungen zu entfalten, die ihre extrem hohe Wirksamkeit erklären könnten.

Seit fast 20 Jahren ist bekannt, dass eine hohe Einzeldosis >10 Gy – neben der direkten Schädigung der DNA in den Tumorzellen – in den Endothelien der Tumorgefäße Apoptose induziert [5]. Durch den darauffolgenden Zusammenbruch der Kapillarversorgung mit Reduktion des Blutflusses (beginnend ca. 1,5–2 h nach SDRT und mit einem Maximum nach ca. 4–6 h) kommt es zu einer massiven und anhaltenden Störung der Homöostase im Tumorgewebe. Diese verursacht dann einen 1 bis 5 Tage zeitverzögert eintretenden „sekundären Zelltod“ der Tumorzellen.

Die hier zu kommentierende Studiengruppe hat neben den klinischen Studien in biologischen Begleituntersuchungen (Mausmodelle und MRT-Studien bei einigen Patienten) zeigen können, dass ein weiterer – zuvor unbekannter – Mechanismus den Unterschied zwischen  $1 \times 24$  Gy und  $3 \times 9$  Gy erklären kann, die „ischemic reperfusion injury“ (I/R injury) [6]. Bereits 5 min nach einer SDRT mit >10 Gy tritt eine massive Ischämie im Tumor auf, durch Beeinträchtigung der Durchblutung um bis zu 50%. Sie wird nach ca. 60 min von einer teilweisen Reperfusion abgelöst. Im Rahmen der Ischämie entstehen durch eine mitochondriale Reaktion große Mengen hochreaktiver reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Diese überschwemmen die Tumorzellen und führen über bisher wenig verstandene Mechanismen zu einem Mangel an einem Schlüsselprotein der homologen Rekombination (HR). Dadurch fällt dieser Multienzymkomplex aus; es fehlt ein wesentlicher Reparaturweg von DNA-Doppelstrangbrüchen; die Tumorzellen werden deutlich radiosensibilisiert.

Zusammenfassend schädigen in diesem Kontext der Einzeldosen über 10 Gy die radiogen induzierten ROS (aus der Radiolyse von  $H_2O$ ) nicht nur „direkt“ die DNA, sondern hemmen (aus der Reaktion der Mitochondrien auf die Hypoxie) „indirekt“ die DNA-Reparatur. Dabei wird mit dem Wegfall der HR der Reparaturweg getroffen, der für die Radioresistenz der meisten Tumorzellen in der späten S-Phase verantwortlich gemacht wird. Nach Einzeldosen <10 Gy wurden diese Wirkungen hingegen nicht beobachtet.

Dennoch darf aus diesen biologischen Untersuchungen nicht gefolgert werden, dass eine Dosisdeeskalation der SDRT unter 24 Gy, aber >10 Gy zu einer ebenso hohen lokalen Kontrolle führen könnte wie die ultrahohe SDRT. Eine Einzeldosis von 24 Gy für eine maximale ablativ Wirkung wurde schon in den 2000er-Jahren etabliert. Greco et al. berichteten über den klinischen Verlauf von 103 Patienten (126 behandelte Metastasen), die mit einer dosisesskalierenden SDRT von 18 bis 24 Gy behandelt worden waren [7]. Die lokale Kontrolle nach 1,5 Jahren nahm dabei mit

der applizierten Dosis steil zu: von 25 % nach 18–20 Gy auf 82 % nach 23–24 Gy.

Bei der Bewertung der klinischen Ergebnisse der kommentierten Studie hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs, also der besseren langfristigen Tumorkontrolle nach ultrahoher SDRT, muss berücksichtigt werden, dass hier eine hohe Patientenselektion erfolgte: keine Metastasen in beweglichen Organen oder in kritischen Organen. Ein solches Vorgehen ist verständlich, will man die Toxizität der ultrahohen SDRT unter Kontrolle behalten. Jeder Patient kann dann zwischen beiden Therapiemodalitäten randomisiert werden. Aber die Aussagekraft der Studie wird dadurch natürlich begrenzt, denn es wurden keine Patienten mit Lungen- oder Lebermetastasen eingeschlossen. *Die meisten Patienten litten an einem solitär ossär metastasierten Prostatakarzinom.* Für dieses relativ günstige Patientenkollektiv übersetzte sich eine langfristige lokale Kontrolle der Oligometastasierung in eine länger anhaltende auch distante Tumorkontrolle. In einer ähnlichen randomisierten Phase-II-Studie fanden sich (bei kürzerer Nachbeobachtungszeit) vergleichbare Ergebnisse [8]. Unter diesem Blickwinkel überrascht allerdings der „Nebenbefund“, dass nämlich die langfristige Tumorkontrolle nicht mit einer adjuvanten Systemtherapie (also antihormonellen Therapie beim Prostatakarzinom) korreliert. Dies lässt sich nur mit statischen Effekten zu kleiner Subgruppen oder zu kurzen Nachbeobachtungszeiten erklären [9].

*Bei oligometastasierten Patienten mit mehreren Metastasen* (566 Metastasen bei 175 Patienten) zeigte die zu kommentierende Studiengruppe in einer anderen Studie zwar ebenfalls die beeindruckend hohe langfristige lokale Ablationsrate nach 24 Gy SDRT (>90 % nach 5 Jahren), aber 75 % der Patienten erlebten dennoch einen peripheren Tumorprogress, sodass die Krankheitsprogression insgesamt trotz der erfolgreichen lokalen Ablation dominierte [3].

Die Patientenselektion scheint sich auch in den berichteten Nebenwirkungen widerzuspiegeln. Die Frakturrate von 2,6 % während der gesamten Nachbeobachtungszeit ist erstaunlich gering. In anderen Serien werden Inzidenzen zwischen ca. 10 und 40 % nach SBRT berichtet [10]. Dabei ist die Frakturrate abhängig von der Ausdehnung und der Stabilitätsgefährdung durch die Metastasen [11]. Insofern verweist die niedrige Komplikationsrate ebenfalls auf den Einschluss von Patienten mit extrem frühen Tumorstadien und insbesondere – wie beim Prostatakarzinom typisch – osteoblastischem Metastasenwachstum.

## Fazit

1. Eine SDRT mit 24 Gy führt bei oligometastasierten Patienten mit günstig zu behandelnden Knochen- und

Lymphknotenmetastasen (meist solitär metastasierte Prostatakarzinome) zu einer signifikant höheren langfristigen Ablationsrate als  $3 \times 9$  Gy.

2. In diesem Kollektiv übersetzt sich die langfristige lokale Metastasenablation in ein höheres langfristiges Überleben ohne eine weiter fortschreitende „distante“ Progression.
3. Diese deutlichen Befunde sind v. a. auf die sehr günstige Patientenselektion zurückzuführen und dürfen nicht ohne Weiteres auf Patienten mit einer gemischten Metastasierung bzw. solchen mit ungünstig lokalisierten Metastasen übertragen werden.

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

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

## Literatur

1. Palma DA, Olson R, Harrow S et al (2019) Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 393:2051–2058
2. Song CW, Glatstein E, Marks LB et al (2019) Biological principles of Stereotactic body radiation therapy (SBRT) and Stereotactic radiation surgery (SRS): indirect cell death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.02.047>
3. Greco C, Pares O, Pimentel N et al (2019) Phenotype-oriented ablation of Oligometastatic cancer with single dose radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 104:593–603
4. Ghia AJ, Chang EL, Bishop AJ et al (2016) Single-fraction versus multifraction spinal stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma: secondary analysis of Phase I/II trials. *J Neurosurg Spine* 24:829–836
5. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C et al (2003) Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 300:1155–1159
6. Bodo S, Campagne C, Thin TH et al (2019) Single-dose radiotherapy disables tumor cell homologous recombination via ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 129:786–801
7. Greco C, Zelefsky MJ, Lovelock M et al (2011) Predictors of local control after single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:1151–1157
8. Phillips R, Shi WY, Deek M et al (2020) Outcomes of observation vs Stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: the ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 6:650–659
9. Hussain M, Fizazi K, Saad F et al (2018) Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 378:2465–2474
10. Zeng KL, Tseng CL, Soliman H et al (2019) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic spine metastases: an overview. *Front Oncol* 9:337
11. Sahgal A, Atenafu EG, Chao S et al (2013) Vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiotherapy: a multi-institutional analysis with a focus on radiation dose and the spinal instability neoplastic score. *J Clin Oncol* 31:3426–3431