



Das Lymphödemrisiko von Mammakarzinompatientinnen nach Operation oder Strahlentherapie der Axilla

Marciana-Nona Duma¹

Angenommen: 2. März 2021 / Online publiziert: 25. März 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Einleitung Ziel dieser Studie war es, das Auftreten eines axillären Lymphödems bei Brustkrebspatientinnen („breast cancer-related lymphedema“ [BCRL]) in Abhängigkeit von der axillären Operationsart und der regionalen Lymphknotenbestrahlung („regional lymphnode radiation“ [RLNR]) zu vergleichen.

Patienten und Methode Von 2005 bis 2018 wurden 1815 Patientinnen mit invasivem Brustkrebs in eine Lymphödemscreeningstudie eingeschlossen. Die Patientinnen wurden in Abhängigkeit von der Art der axillären Behandlung in die folgenden 4 Gruppen eingeteilt: Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) allein, SLNB+RLNR, axilläre Lymphknotendissektion (ALND) allein und ALND+RLNR. Zur objektiven Beurteilung des Armvolumens wurde ein Perometer verwendet. Bei allen Patienten wurden präoperative Basislinienmessungen und Nachmessungen nach der Behandlung durchgeführt. Ein Lymphödem wurde definiert als eine $\geq 10\%$ ige relative Zunahme des Armvolumens, welche > 3 Monate postoperativ auftrat. Der primäre Endpunkt war die BCRL-Rate in den Gruppen. Sekundäre Endpunkte waren die 5-Jahres-Lokalkontrolle und das krankheitsfreie Überleben (DFS).

Ergebnisse Die Kohorte umfasste 1340 Patienten mit SLNB allein, 121 mit SLNB+RLNR, 91 mit ALND allein und 263 mit ALND+RLNR. Die gesamte mediane Nach-

beobachtungszeit nach der Diagnose betrug 52,7 Monate. Die kumulativen 5-Jahres-Inzidenzraten für BCRL betrugen 30,1 %, 24,9 %, 10,7 % bzw. 8,0 % für ALND+RLNR, ALND allein, SLNB+RLNR und SLNB allein. Multivariate Cox-Modelle, die für Alter, Body-Mass-Index, Operation und Rekonstruktionstyp adjustiert waren, zeigten, dass die ALND-allein-Gruppe ein signifikant höheres BCRL-Risiko hatte (Hazard Ratio [HR] 2,66; $P=0,02$) im Vergleich zur SLNB+RLNR-Gruppe. Es gab keinen signifikanten Unterschied im BCRL-Risiko zwischen den Gruppen ALND+RLNR und ALND allein (HR 1,20; $P=0,49$) und zwischen den Gruppen SLNB allein und SLNB+RLNR (HR 1,33; $P=0,44$). Die lokalen 5-Jahres-Kontrollraten waren in den Gruppen ALND+RLNR, ALND allein, SLNB+RLNR und SLNB allein ähnlich (2,8 %, 3,8 %, 0 % bzw. 2,3 %).

Schlussfolgerung der Autoren Obwohl die RLNR das Risiko für ein Lymphödem des Arms auch erhöht, ist der Hauptrisikofaktor für das Auftreten eines Lymphödems die Radikalität der axillären Operation (ALND).

Kommentar

Die Bestrahlung der Lymphabflusswege ist ein entscheidender Bestandteil der adjuvanten Therapie von Mammakarzinompatientinnen mit Lymphknotenbefall. Daten aus der MA.20- und der EORTC-22922-10925-Studie haben bewiesen, dass die zusätzliche Bestrahlung der supraklavikulären und der Mammaria-interna-Lymphabflusswege im Vergleich zur alleinigen Ganzbrust- oder Brustwandbestrahlung die regionale und Fernkontrolle sowie die krankheitsspezifische Letalität effektiv verbessert [1, 2]. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse der EORTC-10981-22023-AMAROS-Studie, dass die axilläre Strahlentherapie nach positiver Sentinel-node-Biopsie den Patientinnen eine ausgezeichnete axilläre Kontrolle bietet, auch wenn auf die ALND verzichtet wird [3]. Aus den MA.20- und EORTC-

Originalpublikation Naoum GE, Roberts CH, Brunelle CL, Shui AM et al (2020) Quantifying the Impact of Axillary Surgery and Nodal Irradiation on Breast Cancer-Related Lymphedema and Local Tumor Control: Long-Term Results From a Prospective Screening Trial. *J Clin Oncol* Oct. 10:38(29):3430–3438. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00459>. Epub 2020 Jul 30.

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

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

22922-Studien geht jedoch auch hervor, dass die BCRL-Rate-basierend auf der subjektiven klinischen Beurteilung in MA.20 mit der RLNR anstieg, und zwar von 4,5 % auf 8,4 % bzw. von 10,5 % auf 12 %. Die AMAROS-Studie zeigte, dass auch Patienten mit 1–2 befallenen axillären Lymphknoten nach ALND (ohne RLNR) oder nach SLNB, gefolgt von RLNR, ähnliche Tumorkontrollraten erreichen können (5-Jahres-Gesamtüberleben 93,3 % bzw. 92,5 %; $p=0,34$). Darüber hinaus betrug die BCRL-Inzidenz nach 5 Jahren in der SLNB+RLNR-Gruppe 6 %, im Vergleich zu 13 % nach ALND allein. Diese Ergebnisse implizieren, dass das Risiko, ein BCRL zu entwickeln, mehr vom Ausmaß der axillären Operation als von der Bestrahlung abhängt.

Unverständlich ist uns, wieso in der Literatur nach ALND höhere Lymphödem-Raten berichtet werden (>20 % Risiko) als in der AMAROS-Studie [4–6]. Eine mögliche Erklärung wäre, dass in AMAROS für beide Gruppen eine Kombination von ALND und RLNR zugelassen war. Wenn >4 positive LN in einer Intention-to-treat-Analyse (ITT) vorhanden waren, kann das natürlich zu verzerrten BCRL-Raten führen, da ITT-Analysen den Effekt der Behandlungszuweisung schätzen und nicht den Behandlungseffekt. Eine andere Erklärung wäre die Methode, das Lymphödem zu quantifizieren. Welche Methode ist dafür überhaupt geeignet? Denn es ist ja bekannt, dass Umfangsänderungen der Gliedmaßen, gemessen mit einem Maßband, relativ ungenau sind und oftmals keine eindeutige Diagnose erlauben. Insbesondere können Schwellungen an verschiedenen Stellen des betroffenen Arms (z. B. an der Hand) dadurch nicht berücksichtigt werden. Andere Studien, wie z. B. IBCSG23-01, haben nach CTCAE nur eine Beurteilung des BCRL durch den Arzt erlaubt. Das bedeutete vermutlich mehr Subjektivität bei der BCRL-Diagnose und könnte die unterschiedlichen Angaben in der Literatur erklären [7]. Bekannt ist auch, dass ein Perometer bei der Lymphödemeinschätzung zuverlässiger als eine Armumfangsmessung ist und auch deshalb oft als Screeningmethode empfohlen wird [8, 9].

Die in der hier kommentierten Studie beschriebenen prospektiven Methoden versuchen, die Fallstricke bei der Beurteilung von Lymphödemem zu umgehen. Darüber hinaus wird durch die Verwendung der RVC- oder WAC-Formel eine Kontrolle eingeführt, die Änderungen des Volumens des betroffenen Arms im Verhältnis zum kontralateralen Arm (RVC) oder zum Körpergewicht (WAC) beurteilt. Von ihnen ist bekannt, dass sie während und nach der Behandlung schwanken. Dadurch haben die Autoren der hier kommentierten Studie die Objektivität bei der Lymphödemeinschätzung erhöht und eine aussagekräftige Antwort auf die Frage der „schuldigen“ Behandlungsmethode gegeben.

Fazit

Die hier diskutierte Studie konnte die unterschiedlichen BCRL-Raten in den verschiedenen Behandlungsgruppen sehr gut darstellen („breast cancer-related lymphedema“ [BCRL]) mit SLNB allein (8 %), SLNB+RLNR (10,7 %), ALND (24,9 %) und ALND+RLNR (30,1 %). Obwohl die Patienten, die SLNB/ALND+RLNR erhielten, ein gering höheres Lymphödemrisiko hatten im Vergleich zu denen mit SLNB/ALND allein, war dieser Unterschied bei der multivariablen Analyse nicht signifikant. Der Hauptrisikofaktor für das BCRL bleibt also das Ausmaß der axillären Operation und nicht die zusätzliche RLNR. Das bestätigt die früheren AMAROS- und IBCSG23-01-Ergebnisse und unterstreicht den Nutzen der adjuvanten (regionalen) Lymphknotenbestrahlung [RLNR]), die ohne eine zusätzliche signifikante Toxizität durchgeführt werden kann.

Marciana-Nona Duma, Jena

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M.-N. Duma gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Poortmans PM et al (2015) Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 373(4):317–327
2. Whelan TJ et al (2015) Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 373(4):307–316
3. Donker M et al (2014) Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 15(12):1303–1310
4. Gillespie TC et al (2018) Breast cancer-related lymphedema: risk factors, precautionary measures, and treatments. *Gland Surg* 7(4):379–403
5. Giuliano AE 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(10):918–926

6. Liljegren G, Holmberg L (1997) Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage. 1. Results from a randomised trial. *Eur J Cancer* 33(2):193–199
7. Galimberti V et al (2013) Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14(4):297–305
8. Dylke ES, Ward LC, Kilbreath SL (2013) Standardized approach to lymphedema screening. *Oncologist* 18(11):1242
9. Ancukiewicz M et al (2011) Standardized method for quantification of developing lymphedema in patients treated for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79(5):1436–1443



Lebensqualität der Patientinnen mit DCIS nach brusterhaltender Operation und adjuvanter Strahlentherapie: konventionell fraktioniert vs. hypofraktioniert, mit und ohne Boost

Gunther Klautke¹

Angenommen: 2. März 2021 / Online publiziert: 24. März 2021
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Hintergrund Lebensqualität und Effektivität, bezogen auf die Strahlentherapie, sind beim invasiven Mammakarzinom gut untersucht. Beim DCIS (Ductales carcinoma in situ) fehlen aber bisher aktuellere Untersuchungen, insbesondere bzgl. konventioneller Fraktionierung versus Hypofraktionierung sowie des Effekts einer Boostbestrahlung bezogen auf Effektivität und Lebensqualität. Bei noch relativ kurzer Nachbeobachtungszeit wird in dieser Auswertung das Augenmerk auf die Lebensqualität gelegt.

Patienten und Methode In diese multizentrische randomisierte Phase-III-Studie wurden nach BET (brusterhaltende Therapie) Patientinnen mit einem Non-low-risk-DCIS eingeschlossen und randomisiert, d.h. Alter unter 50 Jahre oder Tumor >15 mm oder Multifokalität oder Komedonekrosen oder Schnittränder <10 mm. Die Randomisierung erfolgte zwischen einer Ganzbrustbestrahlung konventionell fraktioniert (2 Gy ED bis 50 Gy) versus hypofraktioniert (2,66–42,5 Gy) mit sequenziellem Boost (2–16 Gy) oder ohne Boost. Stratifiziert wurde nach Alter und endokriner Therapie. Die unterschiedlichen Parameter bzgl. Lebensqualität, Funktionalität und kosmetischen Ergebnissen wurden vor und nach Beendigung der Bestrahlung sowie nach 6 Monaten, 12 und 24 Monaten nach validierten Verfahren erhoben.

Originalpublikation King MT, Link EK, Whelan TJ et al (2020) Quality of life after breast-conserving therapy and adjuvant radiotherapy for non-low-risk ductal carcinoma in situ (BIG 3-07/TROG 07.01): 2-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21:685–698

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

¹ Klinik für Radioonkologie, Klinikum Chemnitz, Flemmingstraße 2, 09116 Chemnitz, Deutschland

Ergebnisse Von 6/2007 bis 8/2013 wurden 1208 Patientinnen aus 118 Zentren aus 11 Ländern rekrutiert. Die unterschiedlichen Fraktionierungen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die untersuchten Parameter. Eine Ausnahme bildete hier nur die Einschätzung des Körperempfindens nach Beendigung der Strahlentherapie. Diese ist in der hypofraktionierten Gruppe signifikant günstiger, allerdings unterscheidet sie sich im weiteren Verlauf nach 12 und 24 Monaten nicht mehr signifikant. Durch den zusätzlichen Boost zeigte sich eine kontinuierlich signifikant schlechtere Einschätzung des kosmetischen Ergebnisses nach Beendigung der Strahlentherapie bis 24 Monate danach. Das gleiche Ergebnis wurde bei der Beurteilung des funktionellen Ergebnisses von Arm und Schulterbereich beobachtet, wobei nach 24 Monaten allerdings der Unterschied nicht mehr signifikant war. Dieser Effekt war besonders in der Gruppe mit konventioneller Bestrahlung und Boost zu verzeichnen, weniger in der hypofraktionierten Gruppe. Bei beiden Fraktionierungsschemata wurde nach Beendigung der Strahlentherapie signifikant mehr Fatigue-Symptomatik beobachtet, die aber nach 6 Monaten wieder den Ausgangswert erreichte.

Schlussfolgerung der Autoren Durch den Tumorbettboost kommt es zu bleibenden negativen Effekten bei der Einschätzung des kosmetischen Ergebnisses und bei der Schulter-Arm-Funktion. Dies sollte bei der Indikationsstellung, vorbehaltlich des noch ausstehenden Ergebnisses bzgl. der lokalen Kontrolle, berücksichtigt werden.

Kommentar

Für 13 Seiten Publikation im *Lancet Oncology* ist die Erkenntnis dieser Auswertung für den klinischen Alltag sehr gering und deckt sich möglicherweise nicht mit den Beobachtungen in der täglichen Routine.

Das Design der Studie ist wenig spektakulär und wäre sicherlich bzgl. der noch ausstehenden Effektivitätsanalyse von größerem Interesse, wenn auch Low-risk-DCIS-Situationen eingeschlossen worden wären und danach stratifiziert worden wäre. So wird in der Konsensfassung der aktuellen S3-Leitlinie Mammakarzinom, beim Low-risk-DCIS durchaus auf einen „geringen Effekt“ der Strahlentherapie hingewiesen, obwohl die RTOG-9804-Studie [1] ein deutlich anderes Ergebnis bzgl. der lokalen Kontrolle aufzeigte: kumulative Lokalrezidivrate nach 7 Jahren: Tam+/- RT (RT= 50 Gy bzw. 42,5 Gy, ohne Boost): 0,9 % vs. 6,7 % (HR= 0,11; $p < 0,001$).

Auf den ersten Blick hat die Studie eine hohe Patientenzahl rekrutiert. Überschlägt man jedoch die Anzahl der rekrutierten Patienten pro Zentrum, so sind im Schnitt pro Zentrum und Jahr lediglich 2 Patientinnen rekrutiert worden, wofür vielleicht auch das unspektakuläre Studiendesign verantwortlich ist. Da die Therapie auch nicht „doppelblind“ durchgeführt wurde, was ggf. durch „Pseudobestrahlungen“ möglich gewesen wäre, verwundert es nicht, dass „mehr Strahlentherapie zu mehr negativen Effekten führt“.

Fazit

Was sagt die Studie konkret aus?

1. Durch die Bestrahlung kommt es zu signifikant mehr Fatigue. möglicherweise ein Effekt der Hormontherapie?
2. Der Boost, insbesondere in der konventionell bestrahlten Gruppe, verschlechterte das kosmetische Ergebnis. Problematisch ist, dass in der Studie auch ein Elektro-
nenboost als Boosttechnik zugelassen war. Wie wäre das kosmetische Ergebnis bei einer Auswertung von Elektro-
nenboost vs. Photonenboost gewesen?
3. Der Boost verschlechterte vorübergehend die Funktionalität im Schulter-Arm-Bereich. Dieses Ergebnis entbehrt jeder Logik und widerspricht der täglichen Routineerfahrung.
4. Hypofraktionierung und konventionelle Fraktionierung unterscheiden sich nicht in ihrem Toxizitätsprofil. Nun, dies wissen wir spätestens aus den START-Studien beim invasiven Mammakarzinom [2]. Und der Alpha-Beta-Wert des gesunden Brustgewebes wird doch wohl bei Vorliegen eines invasiven Mammakarzinoms nicht unterschiedlich sein gegenüber einem DCIS-Befund.

Bleibt zu hoffen, dass die wirklich wichtigen Ergebnisse dieser Studie, die lokale Kontrolle sowie die invasiven und nichtinvasiven Rezidive betreffend (auch kontralateral), ähnlich ausführlich und in einem ähnlich hochkarätigen Journal noch publiziert werden. Denn randomisierte Studien zum Wert eines Boosts beim DCIS fehlen und sind daher wünschenswert.

Gunther Klautke, Chemnitz

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

Literatur

1. McCormick B, Winter K, Hudis C et al (2015) RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radio therapy with observation. *J Clin Oncol* 33:709–715
2. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al (2013) The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 14:931–941



Kurzzeitstrahlentherapie mit 5 × 5 Gy gefolgt von präoperativer Chemotherapie und Resektion bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen führt zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens

Simon Kirste¹ · Emmanouil Fokas² · Claus Rödel²

Angenommen: 2. März 2021 / Online publiziert: 25. März 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund Die präoperative Radiochemotherapie (RCT), gefolgt von der totalen mesorektalen Exzision (TME), ist eine Standardbehandlung für das lokal fortgeschrittene Rektumkarzinom. In den meisten internationalen Leitlinien wird daran anschließend eine adjuvante Chemotherapie (CT) empfohlen, obwohl deren Verträglichkeit und Durchführbarkeit limitiert sind und ein eindeutiger Vorteil für sie nicht belegt ist. Die Sequenz RCT/TME/(CT) hat zwar zu einer signifikanten Verbesserung der lokalen Kontrolle, nicht jedoch zu einer Verminderung der Fernmetastasierungsrate und damit des Überlebens geführt.

Originalpublikationen 1. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B et al; Collaborative investigators (2020) Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer—Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol.* Jun;147:75–83. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.011>.
2. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B et al, R.c. investigators (2021) Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22(1) 29–42. <https://doi.org/10.1016/S1470-2045>.

✉ Dr. med. Simon Kirste
simon.kirste@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Emmanouil Fokas
emmanouil.fokas@kgu.de

Prof. Dr. med. Claus Rödel
claus.roedel@kgu.de

- ¹ Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Robert-Koch-Straße 6, 79106 Freiburg, Deutschland
- ² Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Deutschland

Die Kurzzeitstrahlentherapie, gefolgt von einer Kombinationschemotherapie noch vor der Operation (sog. „totale neoadjuvante Therapie“ [TNT]), könnte zu einer besseren Durchführbarkeit der Systemtherapie und somit zu einer Reduzierung der Fernmetastasierung führen.

Methoden In die multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie (RAPIDO) wurden diejenigen Patienten mit Rektumkarzinom eingeschlossen, bei denen zumindest eines der folgenden MRT-basierten Hochrisikokriterien vorlag: cT4, cN2, Befall der mesorektalen Faszie (MRF+), extramurale Gefäßinvasion (EMVI+), vergrößerte laterale (extramesorektale) Lymphknoten. Die Randomisierung erfolgte in einen Arm mit Kurzzeit-RT (5 × 5 Gy), gefolgt von 6 Zyklen CAPOX oder alternativ 9 Zyklen FOLFOX4 und anschließender TME (experimenteller Arm) oder in einen Arm mit RCT (50,4 Gy in Einzeldosen von 1,8 Gy) mit simultaner Gabe von Capecitabin, gefolgt von TME und einer optionalen adjuvanten Chemotherapie (8 Zyklen CAPOX oder 12 Zyklen FOLFOX4; Standardarm). Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten eines krankheitsbezogenen Therapieversagens („disease-related treatment failure“ [DrTF]), definiert als lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastase(n), kolorektales Zweitkarzinom oder therapiebedingter Tod. Sekundäre Endpunkte, wie die Therapiedurchführbarkeit, die Akuttoxizität und die Rate an postoperativen Komplikationen, wurden in einer gesonderten Publikation beschrieben.

Ergebnisse Von 2011 bis 2016 wurden 920 Patienten eingeschlossen, davon waren 912 auswertbar (462 im experimentellen Arm, 450 im Standardarm). Alle Patienten im experimentellen Arm erhielten die Kurzzeit-RT, bei 84 % konnten zumindest 75 % der konsolidierenden Chemotherapie appliziert werden. Im Standardarm betrug die Compliance für die RCT 93 %, für die postoperative Chemotherapie 58 %.

Die Toxizitäten CTC \geq Grad 3 im TNT-Arm betragen insgesamt 48 % und umfassten insbesondere Diarrhö mit 17,6 %; eine Neuropathie trat bei 4,3 % der Patienten auf. Nach Standard-RCT fanden sich bei 25 %, bei adjuvanter Chemotherapie bei 35 % der Patienten Toxizitäten CTC \geq Grad 3. Die Art der chirurgischen Therapien unterschied sich nicht zwischen den Armen, auch die chirurgischen Komplikationsraten, dokumentiert nach der Clavien-Dindo-Klassifikation, waren nicht signifikant unterschiedlich.

Die pathologische Komplettremissionsrate (pCR) lag mit etwa 28 % im experimentellen Arm versus 14 % nach RCT signifikant höher ($p < 0,001$). Der primäre Endpunkt, DrTF, zeigte im experimentellen Arm eine signifikante Überlegenheit gegenüber der Standard-RCT (nach 3 Jahren 23,7 % versus 30,4 %; HR 0,75; $p = 0,019$); diese Überlegenheit war in allen relevanten Subgruppen, insbesondere auch bei Patienten, die eine postoperative Chemotherapie erhielten, nachweisbar. Die Rate an Fernmetastasen war im experimentellen Arm signifikant niedriger (nach 3 Jahren 20,0 % versus 26,8 %; HR 0,69; $p = 0,005$). Die 3-Jahres-Lokalrezidivrate nach radikaler Operation einschließlich TME betrug im Standardarm 6,0 % und im experimentellen Arm 8,7 % (HR 1,45; $p = 0,09$). Die Lebensqualität war gemäß den EORTC-QLQ-C30-Fragebögen nicht unterschiedlich.

Schlussfolgerung der Autoren Die Verbesserung des primären Endpunkts, DrTF, deutet auf eine erhöhte Wirksamkeit der TNT mit 5 \times 5 Gy, neoadjuvanter Chemotherapie und TME im Vergleich zur RCT, TME mit oder ohne adjuvante Chemotherapie hin. Daher kann der experimentelle Arm der RAPIDO-Studie als ein neuer Therapiestandard bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen mit MRT-definierten Hochrisikofaktoren gelten.

Kommentar

Seit der Veröffentlichung der CAO/ARO/AIO-94-Studie ist die präoperative RCT mit simultaner fluorouracilbasierter Chemotherapie, gefolgt von TME und adjuvanter Chemotherapie eine Standardsequenz in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms [1, 2]. Diese Therapie hat zu einer signifikanten Senkung der Lokalrezidivrate geführt, die Rate an Fernmetastasen blieb allerdings unbeeinflusst. Ein möglicher Grund hierfür ist die schlechte Durchführbarkeit der adjuvanter Chemotherapie. Zur Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens müsste daher eine Intensivierung und/oder bessere Durchführbarkeit der systemischen Therapiekomponente erreicht werden. Diesem Ziel folgend wurde die sogenannte TNT entwickelt. Dabei wird sowohl die Strahlentherapie als auch die systemische Therapie vor der Resektion appliziert. Ziel dieses Therapieregimes ist insbesondere eine Intensivierung der Chemotherapie

zur Senkung von Fernmetastasen bei gleichbleibender lokaler Kontrolle. Als weiterer Effekt der TNT, und des damit einhergehenden verlängerten Intervalls zwischen RT/RCT und Resektion, ist eine erhöhte Rate an Komplettremissionen zu erwarten [3, 4]. Die RAPIDO-Studie hat nun in der Tat diese Hypothesen bestätigt [5, 6].

Ähnlich wie die RAPIDO-Studie hat auch die französische PRODIGE-23-Studie eine Intensivierung der neoadjuvanter Therapie getestet [7]. Sie randomisierte zwischen einer Induktionstherapie mit 6 Zyklen FOLFIRINOX, gefolgt von einer capecitabinbasierten RCT, TME (und weiteren adjuvanter Therapie über drei Monate), und einer capecitabinbasierten RCT, gefolgt von TME und einer adjuvanter FOLFOX- oder Capecitabintherapie über 6 Monate. Die Einschlusskriterien waren weniger präzise definiert als in der RAPIDO-Studie und umfassten Patienten mit T3- („at risk of local recurrence“) oder T4-Tumoren. Im experimentellen Arm war der primäre Endpunkt, das krankheitsfreie Überleben, mit einer HR von 0,69 ebenfalls signifikant verbessert ($p = 0,03$).

Mit der RAPIDO- und der PRODIGE-23-Studie liegen nunmehr also zwei aktuelle randomisierte Phase-III-Studien zum Konzept der intensivierten neoadjuvanter Therapie/TNT vor [5–7]. Beide Studien verwendeten als Kontrollarm eine neoadjuvante fluorouracilbasierte RCT (mit oder ohne adjuvante Chemotherapie), wie sie auch in Deutschland genutzter und leitlinienbasierter bisheriger Standard ist. Beide Studien haben trotz der Verschiedenheit ihrer Designs jeweils den primären Endpunkt erreicht und zeigen eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Übereinstimmend zeigen beide Studien auch, dass sich durch TNT beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom eine gegenüber der Standard-RCT mehr als verdoppelte pCR-Rate erreichen lässt.

Fazit

Auf Grundlage dieser Studien legt daher ein konsentiertes Statement der ACO, AIO und ARO nahe, dass die TNT als präferierte neue Therapieoption bei Patienten mit einem lokal weit fortgeschrittenen Rektumkarzinom gelten kann, wobei die RT entweder als RCT oder als Kurzzeit-RT erfolgen kann [8]. Zur Frage der optimalen Sequenz der TNT lieferten die amerikanische OPRA-Studie [9] und die CAO/ARO/AIO-12 [3] Hinweise, dass die Sequenz RCT/CT der umgekehrten Reihenfolge insbesondere hinsichtlich der lokalen Wirksamkeit überlegen ist.

Die kürzlich gestartete ACO/ARO/AIO-18.1-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04246684) soll nun klären, ob die TNT mit 5 \times 5 Gy gefolgt von CAPOX/FOLFOX gemäß der RAPIDO-Studie oder die TNT mit optimierter

RCT gefolgt von CAPOX/FOLFOX analog OPRA bzw. CAO/ARO/AIO-12 den primären Endpunkt Organerhalt ohne TME günstiger beeinflusst.

*Simon Kirste, Emmanouil Fokas und Claus Rödel,
Freiburg und Frankfurt/M.*

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt S. Kirste, E. Fokas und C. Rödel 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

- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R, Rectal Cancer Study Group (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351(17):1731–1740. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040694>
- Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T, Rodel C (2012) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 30(16):1926–1933. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.1836>
- Fokas E, Allgauer M, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, Kuhnt T, Staib L, Brunner T, Grosu AL, Schmiegel W, Jacobasch L, Weitz J, Folprecht G, Schlenska-Lange A, Flentje M, Germer CT, Grutzmann R, Schwarzbach M, Paolucci V, Bechstein WO, Friede T, Ghadimi M, Hofheinz RD, Rodel C, German Rectal Cancer Study Group (2019) Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 37(34):3212–3222. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00308>
- Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, Sgroi G, Bruschi L, Rausa E, Ghidini M, Turati L (2020) Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Ann Surg* 271(3):440–448. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003471>
- Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, Roodvoets AGH, Nagtegaal ID, Beets-Tan RGH, Blomqvist LK, Fokstuen T, Ten Tije AJ, Capdevila J, Hendriks MP, Edhemovic I, Cervantes A, Nilsson PJ, Glimelius B, van de Velde CJH, Hospers GAP, investigators Rc (2021) Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22(0):29–42. <https://doi.org/10.1016/S1470-2045>
- van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, Dijkstra EA, Hilling DE, Kranenbarg EM, Putter H, Roodvoets AGH, Bahadoer RR, Fokstuen T, Ten Tije AJ, Capdevila J, Hendriks MP, Edhemovic I, Cervantes AMR, de Groot DJA, Nilsson PJ, Glimelius B, van de Velde CJH, Hospers GAP, Collaborative investigators (2020) Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer—Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol* 147:75–83. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.011>
- Conroy TLN, Etienne PL et al (2020) Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: final results of PRODIGE 23 phase III trial, a -UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol* 38(15_suppl):4007
- ACO/ARO/AIO-Stellungnahme. http://www.aaronline.de/files/Dateien/AIO-ACO-ARO-Statment%20zu%20TNT%20ASCO%202020_final.pdf. Zugegriffen: 13.07.2020
- Garcia-Aguilar JPS, Kim J et al (2020) Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol* 38(15_suppl):4008



Aggressive Deeskalation der Strahlentherapie bei HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen auf der Basis der Hypoxiedynamik

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

Angenommen: 2. März 2021 / Online publiziert: 25. März 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund und Ziel der Arbeit Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen weisen eine sehr gute Prognose nach Radiochemotherapie (RCT) auf, leiden jedoch häufig und längerfristig unter therapiebedingten Toxizitäten. Unabhängig vom HPV-Status konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass eine fehlende prätherapeutische Tumorphoxie oder ein rasches Auflösen der Tumorphoxie innerhalb der ersten 10 Bestrahlungsfractionen bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region mit einer signifikant verbesserten Prognose einhergeht. Die Autoren der vorliegenden Studie postulieren nun, dass eine auf funktioneller Hypoxiebildung basierende aggressive Deeskalation der RCT bei nicht oder nur initial hypoxischen HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen klinisch durchführbar und sicher ist.

Patienten und Methoden Patienten mit HPV-assoziiertem Oropharynxkarzinom ($n=16$) oder zervikalem CUP-Syndrom ($n=3$) in den Stadien T1–2, N1–2b (7. TNM-Edition) wurden zwischen Juli 2015 und Oktober 2016 in diese monozentrische, prospektive Deeskalationsstudie (NCT00606294) eingeschlossen und erhielten nach Resektion des Primarius, die ohne primäre Neck-Dissektion stattfand, eine prä- und peritherapeutische Hypoxiebildung mittels ¹⁸F-Fluormisonidazol-PET (FMISO-PET) zur

Quantifizierung der Hypoxie der verbliebenen zervikalen Lymphknotenmetastasen. Patienten ohne prätherapeutische Hypoxie oder mit bildgebend detektierter Auflösung der Tumorphoxie innerhalb der ersten beiden Wochen unter platinbasierter RCT erhielten eine reduzierte Dosis von 30 Gy, wohingegen Patienten mit persistierender Tumorphoxie einer Standardbehandlung mit 70 Gy zugeführt wurden. Eine Neck-Dissektion 4 Monate nach Ende der RCT diente der Überprüfung des Therapieansprechens.

Ergebnisse Während 6 Patienten bereits prätherapeutisch keine Tumorphoxie ihrer zervikalen Lymphknotenmetastasen aufwies, kam es bei weiteren 9 Patienten zu einer frühen Auflösung der Tumorphoxie, sodass insgesamt 15 der 19 eingeschlossenen Patienten eine reduzierte RCT mit 30 Gy in 15 Fractionen erhielten. Bei 11 dieser 15 Patienten konnte mittels Neck-Dissektion 4 Monate nach Therapieende eine pathohistologisch bestätigte Komplettremission (pCR) vorgefunden werden. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 34 Monaten betrug die lokoregionale Kontrolle nach 2 Jahren 94,4% für die gesamte Kohorte, und es wurden keine höhergradigen radiogenen Toxizitäten in der Deeskalationsgruppe beobachtet. Mittels Genomsequenzierung wurde ein DNA-Reparatur-Defekt identifiziert, welcher sowohl in der Subgruppe von Patienten mit pCR als auch in einer externen Validierungskohorte signifikant mit dem Ansprechen nach RCT korrelierte.

Schlussfolgerung der Autoren Durch einen auf einer Hypoxie-PET basierenden patientenspezifischen Deeskalationsansatz konnte in der vorliegenden, hier diskutierten Studie bei etwa 80% der Patienten die Radiotherapiedosis um mehr als die Hälfte auf lediglich 30 Gy reduziert werden. Das schlug sich in einer exzellenten Verträglichkeit bei vielversprechenden pCR-Raten nieder. Die Autoren identifizierten und validierten zudem einen DNA-Reparatur-Defekt als prädiktiven Marker für eine pCR nach deeskalierter RCT.

Originalpublikation Riaz N, Sherman E, Pei X et al (2021) Precision Radiotherapy: Reduction in Radiation for Oropharyngeal Cancer in the 30 ROC Trial. J Natl Cancer Inst. djaa184. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa184>

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

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

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

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

Kommentar

Wegen der bekanntermaßen besseren Prognose von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen werden aktuell in zahlreichen Studien Ansätze zur Deeskalation der Radio(chemo)therapie untersucht. Die Intention hierbei ist, das Risiko einer möglichen Übertherapie für betroffene Patienten zu senken und so eine signifikante Reduktion der behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu erreichen. Neben aktuell laufenden Phase-III-Studien für das Gesamtkollektiv der HPV-positiven Oropharynxkarzinome untersuchen die Studiengruppen zunehmend Deeskalationsansätze für bestimmte Subgruppen HPV-positiver Karzinome, beispielsweise nach Therapieansprechen auf eine Induktionschemotherapie [1].

In der vorliegenden 30-ROC-Studie wurde der Primärtumor im Oropharynx reseziert; Patienten mit einem zervikalem CUP-Syndrom erhielten eine Tonsillektomie. Die tumorbefallenen zervikalen Lymphknoten jedoch wurden primär nicht operativ angegangen, sondern erst 4 Monate nach der postoperativen RCT mittels Neck-Dissektion entfernt. Patienten, die entweder vor oder in den ersten beiden Wochen der Strahlentherapie keine intratumorale Hypoxie in den verbliebenen Lymphknotenmetastasen aufwiesen, erhielten lediglich 30 Gy in 15 Fraktionen und konkomitierend eine platinhaltige Chemotherapie [2].

Der Stellenwert der tumorassoziierten Hypoxie für das Ansprechen von Kopf-Hals-Karzinomen auf eine Radiotherapie ist relativ sicher belegt, und die prognostische Relevanz einer frühen Hypoxieauflösung innerhalb der ersten beiden Bestrahlungswochen konnte in mehreren prospektiven Studien demonstriert werden [3–5]. Bereits in den vergangenen Jahren wurde eine auf Hypoxiebildung basierende moderate Strahlentherapiedosis-Deeskalation bei Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen von derselben Arbeitsgruppe untersucht [6]. Hier erhielten diejenigen Patienten mit fehlender initialer Tumorphoxie oder Auflösung der Hypoxie innerhalb der ersten Behandlungswoche eine Strahlentherapiedosis-Deeskalation um 10 Gy auf die tumorbefallenen Lymphknoten (60 Gy anstatt 70 Gy). Diese moderate Dosisdeeskalation, welche allerdings nur bei 30% der insgesamt 33 Patienten möglich war, resultierte in einer lokoregionalen Kontrolle und einem Gesamtüberleben von jeweils 100% nach 2 Jahren; allerdings steht zu vermuten, dass auch bei einer Dosisreduktion um 10 Gy noch in signifikantem Maße radiogene Spätfolgen auftreten können. Daher wurde in der hier besprochenen Pilotstudie bei einem kleinen Patientenkollektiv noch einmal auf 30 Gy weiter deeskaliert. Trotz der nun um mehr als 50% reduzierten Dosis wiesen 11 von 15 so behandelten Patienten 4 Monate nach Bestrahlung eine pCR auf, 2 weitere zeigten lediglich noch minimale Tumorzellreste mit unklarer Vitalität. Während es bei keinem

der Patienten ohne prätherapeutische Tumorphoxie ($n=6$) zum pathohistologischen Nachweis vitaler Tumorzellen kam, hatten 4 von 9 Patienten mit initialer Tumorphoxie trotz Hypoxieansprechen nach 30 Gy noch residuelle Tumorzellen. Möglicherweise ist also ein solcher Deeskalationsansatz besonders für Patienten mit fehlender initialer Tumorphoxie eine Option. Alle Patienten erhielten trotz Deeskalation der Strahlendosis eine konkomitante platinbasierte Chemotherapie mit 2 Zyklen Cisplatin à 100 mg/m² Körperoberfläche.

Die Ergebnisse dieser Pilotstudie sind vielversprechend: Die deutliche Deeskalation ging mit einem niedrigen Toxizitätsprofil einher: Kein Patient erlitt akute Grad-3–5-Toxizitäten oder musste mit einer PEG versorgt werden. Das bedeutete eine erhebliche Verbesserung im Vergleich zu den bisherigen Deeskalationsstudien [7, 8]. Eine ähnlich dramatische Dosisdeeskalation wurde auch in der MC1273-Studie untersucht: Hier erhielten die Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen postoperativ 30 Gy oder – im Fall von Kapseldurchbruch bei Lymphknotenmetastasen – 36 Gy in Einzeldosen von 1,5 Gy oder 1,8 Gy zweimal täglich. Bei keinem der 79 in die MC1273-Studie aufgenommenen Patienten waren 6 Monate nach der RCT höhergradige chronische Toxizitäten aufgetreten [9].

Auch hinsichtlich der onkologischen Endpunkte zeigte die vorliegende Studie respektable Ergebnisse: Die lokoregionale Tumorkontrolle lag im Gesamtkollektiv nach 2 Jahren bei 94,4%, während das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben zu diesem Zeitpunkt 89,5% bzw. 94,7% betragen. Selbstverständlich muss berücksichtigt werden, dass die verpflichtend durchgeführte Neck-Dissektion 4 Monate nach Ende der Strahlentherapie die Ergebnisse signifikant verbessert haben könnte: Trotz der prinzipiell hohen pCR-Raten könnte die zweizeitige Resektion etwaige noch verbliebene und radioresistente Tumorzellklone eliminiert haben und so trotz der aggressiven Deeskalation zu einer längerfristigen adäquaten lokoregionären Kontrolle beigetragen haben. Aus diesem Grund müssen die vorliegenden Ergebnisse durch die bereits geplante nichtrandomierte Phase-II-Studie (NCT03323463) und weitere Studien noch bestätigt werden, bei denen auf eine verpflichtende Neck-Dissektion nach der RCT verzichtet wird.

Eine besondere Stärke der Studie ist das begleitende translationale Forschungsprogramm inklusive Genomsequenzierung, RNA-Transkriptom-Analysen und peritrapeutischer MRT-Bildgebung sowie Quantifizierung der zirkulierenden zellfreien HPV-DNA, auch wenn wegen der kleinen Patientenzahl hier die Aussagekraft eingeschränkt ist. Im Gegensatz zu einer kürzlich veröffentlichten Studie, die einen Zusammenhang zwischen der Menge an zirkulierender HPV-DNA und dem Therapieansprechen HPV-positiver Oropharynxkarzinompatienten zeigte, konnte in der vorliegenden Arbeit die Menge an zirkulierender

HPV-DNA nicht mit dem Outcome korreliert werden [10]. Um diese diskrepanten Ergebnisse zu erklären und den Stellenwert von HPV-DNA-Messungen im Plasma als potenziellen prädiktiven Biomarker zu verstehen, müssen weitere Studien mit größeren Patientenzahlen abgewartet werden. Dagegen konnten die Autoren aber zeigen, dass das Vorliegen vermehrter Deletionen mit Mikrohomologie als Indikator für einen Defekt in einem zentralen Reparaturweg für DNA-Doppelstrangbrüche mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer pCR assoziiert war. Der prädiktive Wert dieses DNA-Reparatur-Defekts für die pCR konnte in einer zweiten externen Kohorte bestehend aus 19 Patienten der MC1273-Studie bestätigt werden. Die Autoren vermuten, dass Zellen mit diesem DNA-Reparatur-Defekt vermehrt Strahlenschäden über einen sehr fehleranfälligen Reparaturweg („microhomology-mediated end-joining“ [MMEJ]) zu beheben versuchen, wodurch die hohe pCR-Rate nach 30Gy erklärt werden könnte.

Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse sind natürlich die geringe Patientenzahl von 19 Patienten, die noch nicht ausreichend lange Nachbeobachtungszeit von im Median knapp 3 Jahren und der mögliche Bias der verpflichtenden Neck-Dissektion nach RCT zentrale Limitationen, welche die Aussagekraft der Studie einschränken. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass die peritherapeutische Erfassung der Hypoxiedynamik mittels FMISO-PET/CT hohe logistische Anforderungen an Patient und Zentrum stellt. Gegebenenfalls lassen sich zukünftig molekulare oder bildgebende Surrogatparameter für die komplexe Hypoxiebildung identifizieren [11].

Fazit

Trotz aller Limitationen bietet diese Studie erste Anhaltspunkte dafür, dass für biologisch selektierte Subgruppen von Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen eine aggressive Deeskalation der Radiotherapiedosis mit der Konsequenz, höhergradige Toxizitäten zu vermeiden, möglich sein sollte. Das Potenzial eines patientenspezifischen Deeskalationsansatzes für Subgruppen von Patienten mit HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen mittels funktioneller Hypoxiebildung ist somit ein wichtiger Schritt in Richtung einer personalisierten Radioonkologie im Kopf-Hals-Bereich. Mit Spannung erwartet werden dürfen die Ergebnisse der Phase-II-Studie, in der der hier verfolgte FMISO-basierte Deeskalationsansatz an einer größeren Kohorte (300 Patienten) überprüft wird. Die Rekrutierung der ersten 150 Patienten, bei denen auf eine initiale Tumorsektion des Primärtumors und die posttherapeutische Neck-Dissektion verzichtet wird, ist bereits abgeschlossen.

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

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt A. Rühle und N.H. Nicolay geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Bigelow EO, Seiwert TY, Fakhry C (2020) Deintensification of treatment for human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: current state and future directions. *Oral Oncol* 105:104652
2. Riaz N, Sherman E, Pei X, Schöder H, Grkovski M, Paudyal R et al (2021) Precision radiotherapy: reduction in radiation for oropharyngeal cancer in the 30 ROC trial. *J Natl Cancer Inst.* <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa184>
3. Lock S, Perrin R, Seidlitz A, Bandurska-Luque A, Zschaek S, Zophel K et al (2017) Residual tumour hypoxia in head-and-neck cancer patients undergoing primary radiochemotherapy, final results of a prospective trial on repeat FMISO-PET imaging. *Radiother Oncol* 124:533–540
4. Zips D, Zophel K, Abolmaali N, Perrin R, Abramyuk A, Haase R et al (2012) Exploratory prospective trial of hypoxia-specific PET imaging during radiochemotherapy in patients with locally advanced head-and-neck cancer. *Radiother Oncol* 105:21–28
5. Nicolay NH, Rühle A, Wiedenmann N, Niedermann G, Mix M, Weber WA et al (2020) Lymphocyte infiltration determines the hypoxia-dependent response to definitive chemoradiation in head-and-neck cancer—results from a prospective imaging trial. *J Nucl Med.* <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.248633>
6. Lee N, Schoder H, Beattie B, Lanning R, Riaz N, McBride S et al (2016) Strategy of using intratreatment hypoxia imaging to selectively and safely guide radiation dose de-escalation concurrent with chemotherapy for Locoregionally advanced human Papillomavirus-related Oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96:9–17
7. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T et al (2019) Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (DeESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 393:51–60
8. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ et al (2019) Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 393:40–50

9. Ma DJ, Price KA, Moore EJ, Patel SH, Hinni ML, Garcia JJ et al (2019) Phase II evaluation of aggressive dose de-escalation for adjuvant chemoradiotherapy in human Papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 37:1909–1918
10. Chera BS, Kumar S, Beaty BT, Marron D, Jefferys SR, Green RL et al (2019) Rapid clearance profile of plasma circulating tumor HPV type 16 DNA during chemoradiotherapy correlates with disease control in HPV-associated Oropharyngeal cancer. *Clin Cancer Res*. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0211>
11. Wiedenmann N, Grosu AL, Büchert M, Rischke HC, Ruf J, Bielak L et al (2020) The utility of multiparametric MRI to characterize hypoxic tumor subvolumes in comparison to FMISO PET/CT. Consequences for diagnosis and chemoradiation treatment planning in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.06.013>