



Intraoperative Teilbrustbestrahlung mit Elektronen (ELIOT) vs. konventionelle Ganzbrustbestrahlung beim invasiven Mammakarzinom im frühen Stadium nach brusterhaltender Operation: Langzeitdaten einer kontrollierten, randomisierten Studie

Gerd Fastner¹ · Roland Reitsamer² · Christoph Gaisberger¹ · Markus Stana¹ · Felix Sedlmayer¹

Angenommen: 6. September 2021 / Online publiziert: 1. Oktober 2021
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Hintergrund Nach brusterhaltender Operation invasiver Mammakarzinome im frühen Stadium wurde in der ELIOT-Studie eine konventionelle Ganzbrustbestrahlung (WBI) samt anschließendem perkutanem Tumorbettboost mit einer Teilbrustbestrahlung mit intraoperativ verabreichten Elektronen in einem randomisiert prospektiven Phase-III-Design untersucht. Onkologische Ergebnisse wurden erstmals 2013 veröffentlicht [1]. Die vorliegende Arbeit berichtet über Langzeitresultate nach einer medianen Nachbeobachtung von nunmehr 12,4 Jahren [2].

Patientinnen und Methoden Insgesamt wurden in diese Studie 1305 Patientinnen im Alter zwischen 48 und 75 Jahren und mit einer maximalen Tumorgroße von 2,5 cm eingeschlossen. 654 Patientinnen erhielten eine Standardbehandlung mit WBI und Tumorbettboost, und 651 eine Teilbrustbestrahlung nach dem experimentellen ELIOT-Konzept, wobei eine Stratifizierung nach Tumorgroße (< 1 cm vs. 1–1,4 cm vs. ≥ 1,5 cm) vorgegeben wurde. Statistisch sollte eine Rezidivrate nach 5 Jahren von 7,5 %

im experimentellen Arm zur Kontrollgruppe als Äquivalenzbeweis gelten.

In der experimentellen Gruppe wurde das Tumorbett intraoperativ mit Elektronen und einer Einzeitdosis von 21 Gy an der 90 %-Isodose (ELIOT) nach Resektion des Primärtumors bestrahlt. Patientinnen im Kontrollarm erhielten postoperativ eine konventionelle WBI von 50 Gy in 25 Fraktionen und einen sequenziellen Tumorbettboost von 10 Gy (externe Elektronen, 5 Einzelfraktionen à 2 Gy). Eine axilläre Lymphknotendissektion wurde nur bei positivem Sentinel-Lymphknoten vorgenommen, wobei im Falle von vier oder mehr positiven Lymphknoten in beiden Armen eine zusätzliche elektive Bestrahlung der regionären Lymphabflusswege mit 50 Gy in konventioneller Fraktionierung folgte. Bezogen auf die Gesamtkohorte erhielten 96,1 % eine zusätzliche medikamentöse Behandlung. Diese bestand bei 74,6 % in einer endokrinen Therapie (ET), bei 7,7 % in einer Chemotherapie und bei 13,8 % in einer Kombination von beidem. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten von In-Brust-Rezidiven (IBR) festgelegt, die als die Summe von Rückfällen innerhalb (echte Lokalrezidive) wie auch außerhalb des vormaligen Indexquadranten (sogenannte „Zweitkarzinome“) definiert wurden. Das Gesamtüberleben (OS) war sekundärer Endpunkt der Studie.

Originalpublikation Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P et al (2021) Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase III equivalence trial. *Lancet Oncol* 22:597–608.

✉ Assoz. Prof. Dr. Gerd Fastner, M.Sc.
g.fastner@salk.at

¹ Universitätsklinik für Radiotherapie und Radio-Onkologie, Uniklinikum Salzburg, Landeskrankenhaus, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Österreich

² Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – senologische Abteilung, Uniklinikum Salzburg, Landeskrankenhaus, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

Ergebnisse Nach einer medianen Verlaufsbeobachtung von 12,4 Jahren (Bereich 9,7–14,7)¹ wurden insgesamt 86 (7 %) IBR festgestellt, welche signifikant häufiger im experimentellen Arm ($n=70$, 11 %) im Vergleich zum Kontrollarm ($n=16$, 2 %) auftraten. Dieser Unterschied ($n=54$) ergab eine Hazard Ratio (HR) von 4,62 (95 %-CI 2,68–7,95, $p<0,0001$), wenn nach dem ELIOT-Konzept behandelt wurde, sodass die Differenz zwischen den Kohorten bei

¹ Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Rezidiveignis

Nachbeobachtungszeiten von 5, 10 und 15 Jahren bei 3,7 % (95 %-CI 2,1–5,3), 7 % (4,7–9,2) sowie 10 % (6,9–13,5) lag. Gleiche Ergebnisse resultierten nach einer Per-protocol-Auswertung, bei noch etwas größeren Unterschieden pro Analysezeitpunkt. Das höherfrequente Auftreten von IBR im experimentellen ELIOT-Arm wurde zudem auch in sämtlichen Subgruppenanalysen (nach Alter, Histologie, Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus, Lymphknotenstatus, Resektionsstatus, Tumordifferenzierungsgrad, KI-67 in %, Her2-neu-Rezeptorstatus und biologischer Subtypisierung) erkennbar. In univariaten Regressionsanalysen waren Tumorgrößen >2 cm (HR 2,9 [95 %-CI 1,4–6,02], $p=0,0042$), 4 oder mehr positive Lymphknoten (HR 2,63 [1,12–6,16], $p=0,026$), ein Tumordifferenzierungsgrad 3 (HR 2,93 [1,49–5,77], $p=0,0019$), ein KI-67 im Ausmaß von >20 % (HR 2,65 [1,51–4,65], $p=0,00066$) sowie eine Luminal-B- (HR 2,13 [1,21–3,74], $p=0,0086$) und tripel-negative Typisierung (HR 3,59 [1,6–8,06], $p=0,0019$) mit einem signifikant höheren Rezidivrisiko assoziiert. Auch hinsichtlich regionärer Lymphknotenrezidive (Unterschied: $n=8$, $p=0,02$) bzw. lokoregionärer Rückfälle (Unterschied: $n=63$, $p=<0,0001$) wurden sowohl insgesamt als auch zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten (5, 10, 15 Jahre) separat signifikant mehr Ereignisse nach ELIOT im Vergleich zu einer konventionellen Standard-WBI detektiert (sowohl nach Intention-to-treat- als auch nach Per-protocol-Analysen). Dementgegen war die Zahl an Todesfällen in der experimentellen (ELIOT; $n=98$) und Kontrollgruppe (WBI; $n=95$) nicht signifikant unterschiedlich (HR 1,03 [95 %-CI 0,77–1,36], $p=0,85$), was auch im Ergebnis des klinischen Endpunkts Gesamtüberleben (nach 5, 10 und 15 Jahren) Ausdruck fand. Auch die Sterblichkeit in Untergruppen (an Mammakarzinom, anderen Ursachen oder kardiovaskulären Ereignissen) war in beiden Gruppen gleich.

Insgesamt wurden 141 Patientinnen mit einem „sehr“ niedrigen Risiko für IBR identifiziert, die folgende Selektionskriterien aufwiesen: Tumorgröße <1 cm, Tumordifferenzierungsgrad 1, Luminal-A-Subtypisierung und ein KI-67 von <14 %. Im direkten Vergleich von ELIOT vs. Standardbehandlung (WBI) ergab sich hier keine signifikant unterschiedliche IBR-Rate (HR 1,97, 95 %-CI 0,36–10,8, $p=0,45$).

Für die Gesamtkohorte im ELIOT-Arm lag nach ASTRO-Kriterien [3, 4] die 5-, 10- und 15-Jahres-Rate an IBR in der als „suitable“ klassifizierten Gruppe entsprechend bei 2 % (0,8–4,4), 6,1 % (3,6–9,5) und 13,1 % (8,3–19,1). Bei Cautionary-Kriterien verzeichnete man hingegen 5-, 10- und 15-Jahres-IBR-Raten von 5,5 % (2,9–9,2), 10 % (6,3–14,7) und 10 % (6,3–14,7) sowie bei als „unsuitable“ charakterisierten Patientinnen von 5,6 % (3–9,4), 8,7 % (5,3–13,1) und 14,3 % (9,3–20,4). Im Vergleich der IBR-Raten nach Suitable-Klassifikation mit höheren Risi-

kogruppen ergaben univariate Regressionsanalysen keinen statistisch signifikanten Unterschied sowohl für Cautionary- (HR 1,06 [0,59–1,91], $p=0,84$) als auch für Unsuitable-Patientinnen (HR 1,34 [0,77–2,34], $p=0,3$).

Schlussfolgerung der Autoren Das experimentelle ELIOT-Schema erweist sich weiterhin gegenüber dem Goldstandard (WBI plus Boost) sowohl hinsichtlich lokaler als auch (loko-)regionärer Kontrolle als signifikant unterlegen, bei einer insgesamt sehr niedrigen Lokalrezidivrate im Kontrollarm. Trotz dieses Umstands ergab sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben und der Fernmetastasierungsrate nach 10 und 15 Jahren. Auf Basis von Selektionskriterien sollte patientenadaptiert zwischen Hoch- und Niedrigrisikosituation unterschieden werden, wobei erstere definitiv keine Teilbrustbestrahlung nach dem ELIOT-Konzept erhalten sollte. Ob jene Patientinnen mit Kriterien für ein sehr niedriges Rezidivrisiko überhaupt eine Bestrahlung benötigen, sollte laut Autoren weiterhin in Studien geklärt werden.

Kommentar

Bezogen auf den primären Studienendpunkt, die Beurteilung von Lokalrezidivraten, wurde wie auch bei der Erstpublikation von 2013 [1] nach einer Langzeitnachbeobachtung von nunmehr median 12,4 Jahren eine signifikante Unterlegenheit einer Teilbrustbestrahlung nach dem ELIOT-Konzept im Vergleich zum Goldstandard (WBI mit Tumorbettboost) festgestellt. Der im Studiendesign festgelegte Grenzwert einer 5-Jahres-IBR-Rezidivrate von 7,5 % des experimentellen ELIOT-Arms wurde weiterhin nicht überschritten, welcher jedoch in Kenntnis der mittlerweile publizierten Daten aus weiteren Studien zur Teilbrustbestrahlung hinterfragt werden muss. Hier wurde, je nach Bestrahlungstechnik (interstitielle Brachytherapie, externe Photonen), nach 5 und 8–10 Jahren über Rezidivraten zwischen 0,5–2,3 % [5–8] bzw. 3–5,9 % [8–10] berichtet, ohne signifikanten Unterschied zur Kontrollkohorte mit konventioneller WBI.

Um die Ursachen dieser Beobachtung genauer beurteilen zu können, ist es unabdingbar, sich mit den derzeit geltenden Standards für eine korrekt durchgeführte intraoperative Bestrahlung mit Elektronen (IOERT) zu befassen, die rezent im Rahmen einer ACROP/ESTRO-Leitlinie veröffentlicht wurde [11]. Zur Interpretation der ELIOT-Daten und deren möglicher Bedeutung für leitliniengerechte Behandlungsempfehlungen muss daher hinterfragt werden, inwieweit die geltenden Leitlinien zur IOERT bei invasiven Mammakarzinomen eingehalten wurden.

1. Wie bereits im 2014 erschienen Literaturkommentar [12] zur Erstpublikation der ELIOT-Studie [1] dargelegt, fanden auch in den vorliegenden Langzeitdaten Informationen zur technischen Durchführung einer IOERT nach dem ELIOT-Konzept keine Berücksichtigung. In Kenntnis des radiobiologischen Grundprinzips, dass das Ausmaß einer Tumorkontrolle von der Höhe der verabreichten Dosis sowie des bestrahlten Volumens abhängig ist [13], wären zur Einschätzung der ELIOT-Daten Angaben zum Durchmesser (in cm) verwendeter Elektronentuben (in Abhängigkeit von der erzielten chirurgischen Randfreiheit in mm), zur Höhe verwendeter Elektronenenergien (MeV) und daraus ableitbar zu Volumina mittels tumorizider Dosis bestrahlter Gewebe (z. B. als V90) obligat. Je nach Etablierung von derzeit kommerziell verfügbaren Linearbeschleunigern zur intraoperativen Elektronenbestrahlung kann, abhängig von technischer Gerätenormierung und resultierenden Dosisquerprofilen, eine V90 mathematisch auf Basis eines Rotationsellipsoids ($V = [4/3]\pi a^2 c$)² oder Zylinders ($V = \pi r^2 \cdot h$)³ näherungsweise bestimmt und in ml angegeben werden. Zur Beurteilung der onkologischen Wirksamkeit einer Teilbrustbestrahlung nach dem ELIOT-Konzept ist daher eine Darstellung der Lokalrezidivraten in Abhängigkeit tatsächlich tumorizid bestrahlter Volumina unverzichtbar.
2. Der Verdacht, dass im experimentellen Arm der ELIOT-Studie mutmaßlich inadäquate Volumina bestrahlt wurden, liegt aus anderen Publikationen des EIO über außerhalb der Studie mittels ELIOT-Konzept behandelte Patientinnen nahe. Die dabei berichteten Tubusgrößen sind aus Sicht mehrheitlich zu klein dimensioniert [14]. In einer diesbezüglich publizierten retrospektiven Analyse von 2017 verwendete man bei 1732 Patientinnen mehrheitlich Tubendurchmesser von 3 bis 4 cm (54,5 %) bzw. 5 cm (35,7 %), wobei bei fast einem Drittel (27,8 %) niedrige Elektronenenergiestufen von ≤ 6 MeV zur Anwendung kamen. Nur bei 7,8 % lagen die entsprechenden Tubusdurchmesser im Bereich zwischen 6 und 8 cm. Interessant dabei war, dass das Vorliegen einer invasiv lobulären Histologie (ILC) zwar als prädiktiver Faktor für die Entwicklung eines IBR beschrieben wurde, dieser Unterschied gegenüber den invasiv duktalem Karzinomen aber durch die Verwendung größerer Tubendurchmesser von 5 cm (HR 1,55 [95 %-CI 0,77–3,13], $p=0,22$) sowie 6 bis 8 cm (HR 1,17 [0,22–6,16], $p=0,86$) egalisiert werden konnte [14]. Das legt den Schluss nahe, dass auch innerhalb der ELIOT-Studie vielfach zu kleine Elektronenapplikatoren verwendet wurden, was nach den Grundprinzipien aktueller Zielvolumenkonzepte einer IOERT in einem klaren „geographic miss“ resultiert. Dieser Umstand wird auch dadurch unterstrichen, dass bereits in der Erstpublikation um 50 % ($n=21$) mehr „echte“ Rezidive innerhalb des Indexquadranten beobachtet wurden als außerhalb davon gelegene ($n=14$; [1]). In der vorliegenden Arbeit fehlen leider solche Subanalysen ebenfalls zur Gänze.
3. Ein weiterer Hinweis für ein nicht ausreichend erfasstes Zielvolumen kann aus den berichteten Lokalrezidivraten risikostatifizierter Patientenkollektive auf Basis aktualisierter ASTRO-Empfehlungen zur Teilbrustbestrahlung [3, 4] abgeleitet werden. 2013 argumentierten die Autoren mit der Tatsache, dass Patientinnen mit niedrigem Risiko gemäß ASTRO-Kriterien nach ELIOT-Bestrahlung Lokalrezidivraten von 1,5 % nach 5 Jahren aufwiesen und deshalb als geeignet („suitable“) für eine alleinige IOERT klassifiziert werden können. In der vorliegenden Publikation sind bei dieser Kohorte die 15-Jahres-Rezidivraten deutlich angestiegen auf 13,1 % (8,3–19,1) und übertreffen sogar die Raten bei den als „cautionary“ definierten Indikationen um 3,1 %. Stellt man diese Ergebnisse Studien gegenüber, die bei Patientinnen mit niedrigem Risikoprofil eine reine postoperative ET randomisierten mit bzw. ohne additive WBI, so lagen die 10-Jahres-IBR-Raten in Studiengruppen ohne zusätzliche Bestrahlung bei 7–9 % [15–17]. Dennoch führten die Autoren ins Treffen, dass insgesamt 141 Patientinnen im experimentellen Studienarm mit sehr niedrigem Risiko identifizierbar waren (Tumordifferenzierungsgrad 1, Luminal-A-Subtypisierung und ein KI-67 von <14 %), die zumindest kein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen (HR 1,97 [95 %-CI 0,36–10,8], $p=0,45$).
4. Auch die Inzidenz regionärer Lymphknotenrezidive war in der experimentellen Studiengruppe gegenüber dem Standardarm signifikant erhöht (5 Jahre: 1,0 % [95 %-CI 0,4–1,9] vs. 0,3 % [0,1–1,1]; 10 Jahre: 1,7 % [0,9–2,9] vs. 0,3 % [0,1–1,1]; 15 Jahre: 1,7 % [0,9–2,9] vs. 0,3 % [0,1–1,1], $p=0,012$), was den positiven Einfluss einer WBI durch die relevante Erfassung axillärer Lymphknoten-Level I–II eindrucksvoll bestätigt [18–20]. Obwohl die absoluten Unterschiede klein waren, sollte dieser Umstand in einer Patientenaufklärung nicht unerwähnt bleiben.
5. Trotz der erheblichen Unterschiede in den Lokalrezidivraten zeigte sich zwischen den Studienarmen kein signifikanter Einfluss auf das Überleben, auch nicht in Subanalysen (Tod an Mammakarzinom, anderen Ursachen und kardiovaskulären Ereignissen; HR 1,03 [95 %-CI 0,77–1,36], $p=0,85$).

² 90 %-Isodose als: a = Radius in der Breite (normal [= 90°] zur Rotationsachse), c = halbe Höhe (gemessen an der Rotationsachse z)

³ 90 %-Isodose als: r = Radius, h = Höhe

Fazit

- Die Mailänder ELIOT-Studie ergab in der Langzeitbeobachtung eine signifikante Unterlegenheit des experimentellen Arms einer alleinigen intraoperativen Partialbrustbestrahlung gegenüber einer externen Ganzbrustbestrahlung mit anschließendem Tumorbettboost, sowohl hinsichtlich lokaler als auch hinsichtlich (loko-)regionärer Kontrolle, mit Ausnahme einer Subgruppe mit „sehr niedrigem“ Risiko.
- Die Interpretation dieser Daten bleibt aber in Ermangelung relevanter technischer Daten, insbesondere jener zu therapeutisch erfassten Zielvolumina, vorerst völlig offen und bedarf der ergänzenden Analyse berichteter Lokalrezidivraten in Abhängigkeit von intraoperativ bestrahlten Volumina.
- Die innerhalb der ELIOT-Studie bestrahlten Volumina entsprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zeitgemäßen Mindestvorgaben geltender Leitlinien, sodass in vielen Fällen der Verdacht eines „geographic miss“ naheliegt.
- Unter Verweis auf aktuelle Empfehlungen zur korrekten technischen Durchführung einer IOERT beim Mammakarzinom sollte in Anbetracht der dargestellten Studienschwächen keine zu verfrühte Anpassung von risikostraffizierten Selektionskriterien zur Partialbrustbestrahlung mit IOERT erfolgen.

Gerd Fastner, Roland Reitsamer, Christoph Gaisberger, Markus Stana und Felix Sedlmayer, Salzburg

Interessenkonflikt G. Fastner deklariert Honorare für Vorträge von Roche. F. Sedlmayer deklariert Forschungsgrants von IntraOp Medical und der Krebshilfe Salzburg sowie Honorare für Vorträge von Janssen Cilag, BMS und Astellas. R. Reitsamer, C. Gaisberger und M. Stana geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi P, Galimberti V, Zurrida S, Leonardi MC, Lazzari R, Cattani F, Gentilini O, Intra M, Caldarella P, Ballardini B (2013) Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 14(13):1269–1277. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70497-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70497-2)
- Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P, Galimberti VE, Lazzari R, Veronesi P, Jereczek-Fossa BA, Cattani F, Sangalli C, Luini A, Caldarella P, Venturino M, Sances D, Zurrida S, Viale G, Leonardi MC, Intra M (2021) Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol* 22(5):597–608. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00080-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00080-2)
- Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, White J, Harris JR (2017) Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 7(2):73–79. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.09.007>
- Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi U, Orecchia R (2012) How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European institute of oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(3):806–813. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.08.014>
- Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, Lyczek J, Guinot JL, Dunst J, Gutierrez Miguelez C, Slampa P, Allgauer M, Lossl K, Polat B, Kovacs G, Fischedick AR, Wendt TG, Fietkau R, Hindemith M, Resch A, Kulik A, Arribas L, Niehoff P, Guedea F, Schlamann A, Potter R, Gall C, Malzer M, Uter W, Polgar C (2016) 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 387(10015):229–238. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00471-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00471-7)
- Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhaso A, Bhattacharya IS, Brunt AM, Ciurlionis L, Chan C, Donovan EM, Emson MA, Harnett AN, Haviland JS, Hopwood P, Jefford ML, Kaggwa R, Sawyer EJ, Syndikus I, Tsang YM, Wheatley DA, Wilcox M, Yarnold JR, Bliss JM (2017) Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 390(10099):1048–1060. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31145-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31145-5)
- Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, Paia F, Scotti V, De Luca Cardillo C, Bastiani P, Orzalesi L, Casella D, Sanchez L, Nori J, Fambrini M, Bianchi S (2015) Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 51(4):451–463. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.013>
- Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, Kim DH, Germain I, Nichol AM, Akra M, Lavertu S, Germain F, Fyles A, Trotter T, Perera FE, Balkwill S, Chafe S, McGowan T, Muanza T, Beckham WA, Chua BH, Gu CS, Levine MN, Olivetto IA (2019) External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* 394(10215):2165–2172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32515-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32515-2)
- Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, Desideri I, Scotti V, Simontacchi G, Bonomo P, Greto D, Mangoni M, Scoccianti S, Lucidi S, Paoletti L, Fambrini M, Bernini M, Sanchez L, Orzalesi L, Nori J, Bianchi S, Pallotta S, Livi L (2020) Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-florence trial. *J Clin Oncol* 38(35):4175–4183. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00650>
- Polgár C, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M (2013) Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 108(2):197–202. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.008>
- Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, Scherer P, Ciabattini A, Petoukhova A, Sperk E, Poortmans P, Calvo FA, Sedlmayer F, Leonardi MC (2020) ESTRO IORT task force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer. *Radiother Oncol* 149:150–157. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.059>
- Fastner G, Reitsamer R, Sedlmayer F (2014) Partial breast irradiation with intraoperative electrons versus conventional external whole breast irradiation for early breast cancer. Results of the ELIOT

- trial. *Strahlenther Onkol* 190(4):422–424. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0556-x>
13. Brenner DJ (1993) Dose, volume, and tumor-control predictions in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26(1):171–179. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90189-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90189-3)
 14. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Cattani F, Fanetti G, Morra A, Lazzari R, Bazzani F, Caputo M, Rotmensz N, Gerardi MA, Ricotti R, Galimberti VE, Veronesi P, Dicuonzo S, Viale G, Jereczek-Fossa BA, Orecchia R (2017) Comparison of treatment outcome between invasive lobular and ductal carcinomas in patients receiving partial breast irradiation with intraoperative electrons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99(1):173–181. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.033>
 15. Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, Ellis IO, George D, Mallon E, Mitchell MJ, Monypenny I, Morgan DA, Macmillan RD, Patnick J, Pinder SE (2013) Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British association of surgical oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer* 49(10):2294–2302. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.031>
 16. Fastner G, Sedlmayer F, Widder J, Metz M, Geinitz H, Kapp K, Fesl C, Solkner L, Greil R, Jakesz R, Kwasny W, Heck D, Bjelic-Radisic V, Balic M, Stoger H, Wieder U, Zwrtek R, Semmler D, Horvath W, Melbinger-Zeinitzer E, Wiesholzer M, Wette V, Gnant M (2020) Endocrine therapy with or without whole breast irradiation in low-risk breast cancer patients after breast-conserving surgery: 10-year results of the Austrian breast and colorectal cancer study group 8A trial. *Eur J Cancer* 127:12–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.024>
 17. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, Muss HB, Smith BL, Hudis CA, Wiener EP, Wood WC (2013) Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 31(19):2382–2387. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.2615>
 18. Alco G, Igdem SI, Ercan T, Dincer M, Senturk R, Atilla S, Oral Zengin F, Okkan S (2010) Coverage of axillary lymph nodes with high tangential fields in breast radiotherapy. *Br J Radiol* 83(996):1072–1076. <https://doi.org/10.1259/bjr/25788274>
 19. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Fussl C, Haase W, Harms W, Piroth MD, Souchon R, Wenz F, Sauer R (2014) DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer III—radiotherapy of the lymphatic pathways. *Strahlenther Onkol* 190(4):342–351. <https://doi.org/10.1007/s00066-013-0543-7>
 20. Gentilini O, Botteri E, Leonardi MC, Rotmensz N, Vila J, Peradze N, Thomazini MV, Jereczek BA, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Orecchia R (2017) Ipsilateral axillary recurrence after breast conservative surgery: the protective effect of whole breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 122(1):37–44. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.12.021>



Neoadjuvante Radiochemotherapie kombiniert mit regionaler Tiefenhyperthermie beim Rektumkarzinom?

Oliver J. Ott¹

Angenommen: 6. September 2021 / Online publiziert: 14. September 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund und Ziel

In der vorliegenden prospektiven Phase-II-Studie wurde der Einfluss einer additiven regionalen Tiefenhyperthermie im Rahmen einer neoadjuvanten Standardradiochemotherapie (RCT) beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom untersucht.

Patienten und Methoden

Die Patient*innen erhielten eine 5-Fluorouracil(5-FU)-basierte, konventionell fraktionierte präoperative RCT bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy. Zusätzlich wurde zweimal pro Woche eine regionale Tiefenhyperthermie durchgeführt. Postoperativ wurde der Effekt der neoadjuvanten Therapie mit dem Tumorregressionsscore nach Dworak graduiert. Der primäre Endpunkt war die pathologisch komplette Remission (pCR). Weitere Endpunkte waren die lokale sowie die distante Kontrolle, das krankheitsfreie (DFS) und das Gesamtüberleben (OS). Die additive Hyperthermie wurde als durchführbar bewertet, wenn 70 % der Patient*innen ≥ 8 Behandlungen während der Bestrahlungsserie erhalten hatten. Die Lebensqualität wurde mit den EORTC-QLQ-C30- und QLQ-CR29-Fragebogen untersucht. Die Studie war bei clinicaltrials.gov registriert (NCT02353858).

Ergebnisse

Zwischen 2012 und 2017 wurden insgesamt 78 Patient*innen eingebracht. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 54 Monate. Ein positiver oder naher (< 1 mm) CRM-Status lag in 60 % der Fälle vor. 99 % erhielten eine voll dosierte Radiotherapie, 91 % beide 5-FU-Zyklen und 77 % erhielten ≥ 8 Hyperthermiebehandlungen. Die pCR-Rate betrug 14 % und ein Dworak-Tumorregressionsgrad 3–4 lag in 50 % der Fälle vor [1]. Nach drei Jahren waren die Raten für Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, lokale sowie distante Kontrolle 94 %, 81 %, 96 % bzw. 87 %. Höhere kumulative Temperaturen bei der Hyperthermie führten zu ausgeprägteren Tumorregressionen. Die Lebensqualitätsanalyse zeigte keine wesentlichen Abweichungen zur allgemeinen Bevölkerung.

Schlussfolgerung der Autoren

Die regionale Tiefenhyperthermie war durchführbar, ohne die anderen Therapiemaßnahmen zu beeinträchtigen, und zeigte vielversprechende Verbesserungen hinsichtlich der onkologischen Endpunkte und der Lebensqualität.

Kommentar

Ja, es handelt sich tatsächlich um eine prospektive Studie zur Effektivität der additiven Hyperthermie zur Radiotherapie bzw. RCT [2]. Und *ja*, es gibt auch heute noch klinisch tätige Wissenschaftler, die die Wirksamkeit einer additiven Hyperthermie im Rahmen multimodaler onkologischer Standardkonzepte untersuchen und die Hyperthermie nicht dem häufig unbegründeten und missbräuchlichen Einsatz im alternativmedizinischen Segment überlassen. In den letzten Jahren wurden mehrere retro- und prospektive Studien publiziert, bei denen die Hyperthermie im direkten randomisierten oder historischen Vergleich zu einer

Originalpublikation Gani C, Lamprecht U, Ziegler A, Moll M, Gellermann J, Heinrich V, Wenz S, Fend F, Königsrainer A, Bitzer M, Zips D (2021) Deep regional hyperthermia with preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer, a prospective phase II trial. *Radiother Oncol* 159:155–160

✉ Prof. Dr. med. Oliver J. Ott
oliver.ott@uk-erlangen.de

¹ Universitätsklinikum Erlangen,
Universitätsstr. 27, 91054 Erlangen, Deutschland

Verbesserung relevanter klinischer Endpunkte führte [3–6]. Trotzdem wird die Hyperthermie als Radiosensitizer weiterhin unterschätzt.

In der vorliegenden prospektiven Phase II-Studie wurde eine 5-FU-basierte neoadjuvante Standard-RCT mit bis zu 10 regionalen Tiefenhyperthermiebehandlungen ergänzt. Die Compliance der Patient*innen war hoch. Und bezüglich Toxizität, Lebensqualität und der üblichen onkologischen Endpunkte fanden sich erwartungsgemäß ähnliche Ergebnisse wie in Studien ohne additive Hyperthermie. Die Rate an histologisch gesicherten kompletten Remissionen (pCR) betrug 14 % und der Tumorregressionsgrad 3–4 nach Dworak wurde in 50 % der Fälle erreicht. Interessant ist, dass höhere kumulative Hyperthermietemperaturen mit einer signifikant besseren Tumorregression korrelierten.

Hinweise, dass eine additive Hyperthermie in Verbindung mit einer Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom zu einer besseren Tumorrückbildung führen kann, wurden bereits 2009 in einer Cochrane-Database-of-Systematic-Reviews-Metaanalyse beschrieben [7]. Bei der Auswertung von 6 randomisierten Studien mit insgesamt 520 Patient*innen fand sich mit Hyperthermie auch ein Vorteil im Gesamtüberleben nach 2 Jahren, der allerdings nach 5 Jahren nicht mehr nachweisbar war. Zusätzlich kam es mit Hyperthermie zu einer hochsignifikant höheren Rate an kompletten Tumorremissionen im Vergleich zur alleinigen Bestrahlung. Das war der erste klare Hinweis, dass eine zusätzliche regionale Tiefenhyperthermie im Rahmen eines multimodalen neoadjuvanten Konzepts weitere therapeutische Vorteile bringt und deshalb gut begründet ist. Auf der Basis dieser Daten wurde auch die prospektive und multizentrische HyRec-Studie initiiert und durchgeführt [4]. Auch bei dieser Phase-II-Studie konnte die neoadjuvante 5-FU- und Oxaliplatin-basierte Radiochemotherapie mit einer sehr hohen Protokolladhärenz bei 105 Patient*innen mit einem lokal fortgeschrittenen oder lokal rezidierten Rektumkarzinom durchgeführt werden. Hier waren ebenso wie in der Tübinger Studie 10 konkomitante regionale Tiefenhyperthermiebehandlungen vorgesehen. Obwohl sich das Studienkollektiv im Vergleich zur Tübinger Studie noch etwas ungünstiger zusammensetzte (16/105 Rezidivpatient*innen, zusätzlich Patienten mit Oligometastasierung, UICC-Stadium II ausgeschlossen etc.), betrug die pCR-Rate 19 % und die Tumorregressionsgraduierung nach Dworak 3–4 68 % in Bezug auf die vorliegenden Befunde.

Was macht man jetzt mit diesen Ergebnissen? Welchen Beitrag könnte die additive regionale Tiefenhyperthermie zukünftig in der Versorgung von Patient*innen mit einem Rektumkarzinom einnehmen? Erstens bleibt festzuhalten, dass eine additive regionale Tiefenhyperthermie mit bis zu 10 Fraktionen während einer 5-FU- oder 5-FU/Oxaliplatin-basierten Radiochemotherapie sicher durchführbar ist. Zweitens darf man einen therapeutischen

Nutzen durch die additive regionale Tiefenhyperthermie immer dann annehmen, wenn die größtmögliche Tumorrückbildung quoad vitam entscheidend ist. So können heute 25–50 % aller Patient*innen mit einem Lokalrezidiv erneut kurativ behandelt und tatsächlich auch geheilt werden [8]. Zwingende Voraussetzung dafür ist jedoch das Erreichen einer kompletten Resektion (R0). Diese Erkenntnisse sind deshalb nicht hoch genug einzuschätzen, weil es zur Behandlung von Rezidiven bisher kaum prospektiv erhobene Daten gibt, die mit dem multimodalen Therapieansatz der HyRec-Studie verglichen werden dürfen. Somit wurde ein Therapiekonzept für Lokalrezidive gut untersucht und etabliert, welches die regionale Tiefenhyperthermie vollgültig einbezieht. Es dürfte wohl auch jedem klar sein, dass es wegen des seltenen Vorkommens lokal rezidivierter Rektumkarzinome in absehbarer Zeit wohl keine randomisiert erhobenen Daten geben wird, die die hier vorgestellten Ergebnisse ergänzen können.

Fazit

Die regionale Tiefenhyperthermie hat sich in den letzten Jahren auf dem wissenschaftlichen Parkett gut präsentiert. Sie wird, eine sinnvolle und strahlenbiologisch begründete Patient*innenselektion vorausgesetzt, auch in Zukunft das Vertrauen der Kostenträger rechtfertigen und weitere positive Ergebnisse zur onkologischen Versorgung beitragen.

Ein weiteres zukünftiges Einsatzgebiet der additiven regionalen Tiefenhyperthermie könnte sein, durch eine weitere Steigerung der pCR-Rate die heute noch obligate Operation in einem größeren Prozentsatz der Betroffenen mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom zu vermeiden. In dieser Beziehung besteht allerdings noch ein enormer Forschungsbedarf, und zwar nicht nur hinsichtlich der Hyperthermie.

Oliver J. Ott, Erlangen

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt O.J. Ott gibt an, dass von der Fa. Dr. Sennwald Medizintechnik GmbH Tagungsgebühren übernommen wurden.

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

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften

ten erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

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

Literatur

1. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A (1997) Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 12:19–23
2. Gani C, Lamprecht U, Ziegler A et al (2021) Deep regional hyperthermia with preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer, a prospective phase II trial. *Radiother Oncol* 159:155–160
3. Lindner LH, Blay JY, Eggermont AMM, Issels RD (2021) Perioperative chemotherapy and regional hyperthermia for high-risk adult-type soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 147:164–169
4. Ott OJ, Gani C, Lindner LH et al (2021) Neoadjuvant chemoradiation combined with regional hyperthermia in locally advanced or recurrent rectal cancer. *Cancers (Basel)* 13:1279
5. Merten R, Ott O, Haderlein M et al (2019) Long-term experience of chemoradiotherapy combined with deep regional hyperthermia for organ preservation in high-risk bladder cancer (Ta, Tis, T1, T2). *Oncologist* 24:e1341–e1350
6. Ott OJ, Schmidt M, Semrau S et al (2019) Chemoradiotherapy with and without deep regional hyperthermia for squamous cell carcinoma of the anus. *Strahlenther Onkol* 195:607–614
7. De Haas-Kock DF, Buijssen J, Pijls-Johannesma M et al (2009) Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD6269
8. Tanis PJ, Doeksen A, van Lanschot JJ (2013) Intentionally curative treatment of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Can J Surg* 56:135–144



Ein neuer Standard zeichnet sich ab: PD-1-Erhaltungstherapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und kurativer Resektion bei Ösophagus- und AEG-Karzinomen (CheckMate 577)

Robert Michael Hermann¹ · Hans Christiansen²

Angenommen: 6. September 2021 / Online publiziert: 13. September 2021
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Zielsetzung

In der Studie „*ChemoRadiotherapy for Oesophageal cancer followed by Surgery Study*“ (CROSS) wurde eine deutliche Verbesserung aller onkologischen Endpunkte durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie (RCTX) mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zur alleinigen Resektion nachgewiesen [1]. Trotzdem besteht bei 70 % der Patienten, die im OP-Präparat kein vollständiges histopathologisches Ansprechen aufweisen, noch ein beträchtliches Rezidivrisiko. Durch eine Eskalation der neoadjuvanten Chemotherapie (CTX) ist diesem Problem wohl kaum beizukommen und keine wesentliche Steigerung der Heilungsraten zu erzielen [2]. Als nächster logischer Schritt zur Therapieoptimierung ist deshalb die Prüfung des Stellenwerts einer gegen PD-L1 bzw. PD-1 gerichteten Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren (ICI) als „Switch“ auf ein neues Wirkprinzip in diesem onkologischen Kontext sinnvoll. Bei inoperablen Bronchialkarzinomen im Stadium III führte ja eine solche Therapieergänzung als einjährige Erhaltung mit Durvalumab zu einer signifikanten Verbesserung des 2-Jahres-Gesamtüberlebens (OS) um 10 % nach definitiver RCTX [3]. In der prospektiven, randomisierten „CheckMate 577“ wurde nun der

Stellenwert einer einjährigen adjuvanten „Erhaltungstherapie“ mit Nivolumab nach kurativ resezierten neoadjuvant vorbehandelten Ösophagus- und AEG-Karzinomen untersucht. Die ersten Ergebnisse sind jetzt mitgeteilt worden.

Studiendesign

Zwischen 2016 und 2019 wurden 794 Patienten in die Studie aufgenommen, überwiegend aus Europa und den USA. Einschlusskriterium war eine R0-Resektion von Adeno- und Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs im Stadium II/III, die nach einer neoadjuvanten RCTX im Resektionspräparat noch Tumorresiduen aufwiesen (mindestens ypT1 oder ypN1). Zudem wurde ein ECOG-Status von 0 oder 1 gefordert. Ausgeschlossen waren zervikale Karzinomlokalisationen.

Die Induktionstherapie erfolgte bei über 70 % der Patienten nach dem CROSS-Schema, die übrigen erhielten v. a. Cisplatin und 5-FU. Bei Normofraktionierung betrug die mediane RT-Dosis 45 Gy, meist zwischen 41,4 und 50,4 Gy. 4 bis 16 Wochen postoperativ wurden die Patienten 2: 1 randomisiert zwischen dem *Anti-programmed-death-1* (PD-1)-Antikörper Nivolumab (240 mg alle 2 Wochen für 4 Monate, danach 480 mg alle 4 Wochen) und Placebo bis zum Progress.

Im Rahmen der Nachsorge wurde während der ersten zwei Jahre alle 3 Monate eine Schnittbildgebung durchgeführt, im 3. bis 5. Jahre alle 6 bis 12 Monate.

Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS).

Ergebnisse

80 % der Patienten waren männlich und im Median 62 Jahre alt. 71 % litten an einem Adenokarzinom, 1/3 im Stadium II,

Originalpublikation Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J et al (2021) Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 384:1191–1203

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

✉ Prof. Dr. med. Hans Christiansen
Christiansen.Hans@mh-hannover.de

¹ Zentrum für Strahlentherapie,
Mozartstr. 30, 26655 Westerstede, Deutschland

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

2/3 im Stadium III. 60 % der Karzinome waren im Ösophagus, 40 % im gastroösophagealen Übergang lokalisiert. Bei 58 % wurden im OP-Präparat positive Lymphknoten, bei 6 % eine vollständige Remission des Primarius beobachtet. 17 % wiesen eine PD-L1-Expression der Tumorzellen von mindestens 1 % auf, 57 % einen kombinierten Score unter Berücksichtigung der Immunzellen von mindestens 5 (zentral mit dem Antikörper IHC28-8 angefärbt).

Nach einem medianen Follow-up von 24,4 Monaten (m) war das mediane DFS mit 22,4 m im Nivolumabarm signifikant länger als bei der Kontrolle (11 m). Nach 6 m trennten sich die Überlebenskurven bereits, und die Nivolumabgruppe wies während der gesamten weiteren Nachbeobachtung durchgehend einen ca. 20%igen Überlebensvorteil im DFS auf. Alle untersuchten Subgruppen profitierten von ICI, unabhängig von der Histologie, vom Lymphknotenstatus, Alter etc. Allerdings war der Effekt bei AEG-Tumoren statistisch geringer als bei den Ösophaguskarzinomen: Bei AEG-Karzinomen wurde das (unter Placebo bereits sehr gute) mediane DFS von 20,6 m auf 22,4 m (Hazard Ratio [HR] 0,87, 95 %-CI 0,63–1,21) gesteigert, bei Lokalisation im Ösophagus sogar von 8,3 m auf 24 m verdreifacht (HR 0,61, 0,41–0,78). Während die PD-L1-Expression der Tumorzellen nicht prädiktiv für den Effekt von ICI war, profitierten die Patienten mit einem kombinierten Score (unter Berücksichtigung der Immunzellen) ≥ 5 in einer Post-hoc-Analyse deutlich mehr von Nivolumab als bei einem geringeren Score. Dabei wurde das mediane DFS bei 295 Patienten mit einem Score < 5 durch ICI von 11,1 m auf 16,3 m verlängert (HR 0,89, 0,65–1,22); bei 371 Patienten mit einem Score ≥ 5 aber von 10,2 m auf 29,4 m verdreifacht (HR 0,62, 0,46–0,83).

Bei der Analyse sekundärer Endpunkte wurden sowohl Fernmetastasen (29 % vs. 39 %) als auch lokoregionäre Rezidive (12 % vs. 17 %) durch Nivolumab reduziert.

Im Vordergrund der Toxizität (alle Grade) standen bei Nivolumab die Hautreaktionen (24 %) und endokrine und gastrointestinale Nebenwirkungen (jeweils 17 %). Grad-3/4-Nebenwirkungen traten unter Nivolumab doppelt so häufig auf wie nach Placebo (13 % vs. 6 %). Bei nur 9 % der Patienten musste das Nivolumab toxisitätsbedingt vorzeitig abgebrochen werden.

Schlussfolgerungen der Autoren

Bei Patienten mit Ösophagus- oder AEG-Karzinomen mit einem hohen Risiko für ein Tumorrezidiv nach neoadjuvanter RCTX und Operation führt die Erhaltungstherapie mit dem ICI Nivolumab zu einer signifikanten Verbesserung des DFS.

Kommentar

Derzeit wird in verschiedenen onkologischen Situationen der Stellenwert der ICI als Ergänzung zu den etablierten Therapien geprüft. Ein wichtiger Ansatz dabei ist ein „therapeutischer Switch“ dergestalt, dass die bisherigen Standardtherapien durch eine Immunerhaltungstherapie ergänzt werden. Therapeutische Fortschritte konnten dadurch vor allem in der palliativen Situation erzielt werden, z. B. bei fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinomen (Erhaltungstherapie mit Avelumab zusätzlich zu einer platinbasierten Chemotherapie; [4]). Aber auch im kurativen Setting hat dieser therapeutische Wechsel neue Therapiestandards geschaffen, z. B. nach einer definitiven RCTX wie oben bereits zitiert beim inoperablen Bronchialkarzinom im Stadium III durch eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab [3] oder nach vollständiger Resektion von Melanomen im Stadium IIIB/C und IV durch eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab [5].

In diesem Kontext werden durch die hier kommentierte CheckMate 577 die Therapiekonzepte bei der kurativen Therapie des Ösophaguskarzinoms um die Erhaltung mit einem ICI erweitert: Auf der einen Seite führte die Nivolumabgabe zu einer ca. 30%igen Reduktion der Todes- und Rezidivrisiken (durch eine Verdoppelung des medianen DFS und mit einem über die Nachbeobachtung stabilen Vorteil von ca. 20 % im DFS), auf der anderen Seite war die Verträglichkeit der Therapie auch nach der RCTX und Operation offensichtlich sehr gut, schließlich mussten nur 9 % der Patienten die Erhaltungstherapie wegen Toxizität abbrechen. Wir dürfen mit Spannung die Analysen zum OS nach längerer Nachbeobachtung erwarten, denn es ist davon auszugehen, dass sich ein derartig deutlicher und anhaltender Vorteil im DFS auch in das OS übertragen wird. Kurz: Mit CheckMate 577 wird sich vermutlich ein neuer therapeutischer Standard herauskristallisieren.

Allerdings provoziert auch diese Studie einige kritische Anmerkungen. So stellt man bei der Lektüre des Supplements fest, dass die Induktionstherapie nicht homogen nach dem CROSS-Protokoll durchgeführt wurde, wie in der Volltextpublikation suggeriert: Ca. 70 % erhielten die Chemotherapie nach dem CROSS-Protokoll, die anderen 30 % eine andere simultane Chemotherapie, überwiegend Cisplatin/5-FU, aber auch andere Kombinationstherapien. Ähnlich uneinheitlich war auch die Strahlendosis, wobei nicht nur vorzeitige Therapieabbrüche mit entsprechend geringerer Gesamtdosis dokumentiert wurden, sondern auch einige Patienten mit Dosierungen im Sinne einer definitiven Radiochemotherapie. So betrug die mediane Strahlentherapiedosis nicht 41,4 Gy (wie im CROSS-Protokoll vorgeschrieben), sondern 45 Gy und immerhin 20 % der Patienten erhielten $\geq 50,4$ Gy. Erfahrungsgemäß sind solche Protokollverstöße bei internationalen Studien oft unvermeidbar, und letztlich

wird die Hauptaussage zur Effektivität der adjuvanten Erhaltungstherapie nicht geschmälert. Doch wird die direkte Übertragbarkeit der berichteten Überlebensraten auf die klinische Routine fraglich.

Auffällig ist im Vergleich zu CROSS, dass auch in CheckMate 577 wieder die Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und mit Tumorlokalisation im Ösophagus in besonderer Weise von dem Protokoll profitieren. Während in der CROSS-Studie die neoadjuvante RCTX bei „Plattenepithelkarzinom“ zu einer Verbesserung des OS nach 5 Jahren um 20% führte (allerdings bei relativ kleiner Patientenzahl), wird in CheckMate 577 bei dreimal größerer Patientenzahl in dem entsprechenden histologischen Kollektiv durch die Erhaltungstherapie das mediane DFS verdreifacht.

Die optimale Therapiestrategie für Patienten mit AEG-Karzinomen bleibt aber leider weiterhin offen. Bei der Analyse von CheckMate 577 fällt nämlich das im Placeboarm lange mediane DFS von über 20m auf im Vergleich zu lediglich 8m bei Tumorlokalisationen im Ösophagus. Dies mag sowohl durch eine gute Effektivität der neoadjuvanten RCTX als auch durch eine generell bessere Prognose dieser Tumorlokalisation erklärt werden. Da kein Vergleichskollektiv von Patienten mit AEG-Tumorentität und einer perioperativen FLOT-Chemotherapie vorliegt, die in Deutschland als Therapiestandard zumindest für AEG 2+3 angesehen wird, lässt sich der Stellenwert der Erhaltungstherapie mit einem ICI in diesem Kontext noch nicht abschätzen. Diese Frage wird durch die derzeit noch laufende KEYNOTE-585 mit Pembrolizumab vermutlich geklärt werden [6].

Eine logische Ergänzung zu CheckMate 577 bildet die derzeit noch laufende KEYNOTE-975, in der der Stellenwert von ICI (auch hier mit Pembrolizumab) bei inoperablen Ösophaguskarzinomen nach definitiver RCTX geprüft wird [7].

Eine definitive Klärung des Stellenwerts der Expression von PD-L1 für die Indikationsstellung mit ICI kann auch diese Studie nicht liefern. Die Expression der Tumorzellen scheint bei Ösophaguskarzinomen generell keine prädiktive Aussagekraft zu besitzen [8]. Erst unter Berücksichtigung der Immunzellen konnte ein offensichtlich prädiktiver Cut-off von ≥ 5 definiert und getestet werden.

Fazit

1. CheckMate 577 zeigt, dass bei Ösophagus- und AEG-Karzinomen, die nach Operation und neoadjuvanter RCTX (nach dem CROSS-Protokoll) ein hohes Rezidivrisiko haben, die einjährige adjuvante Nivolumabgabe das mediane DFS verdoppelt.
2. Diese adjuvante Checkpointinhibition ist gut verträglich und bei >90% der Patienten applizierbar.
3. Daten zum OS stehen noch aus, es steht aber zu erwarten, dass sich der deutliche und anhaltende Effekt im DFS auch im OS niederschlagen wird.
4. Damit kündigt sich mit CheckMate 577 ein wichtiger therapeutischer Durchbruch durch die erfolgreiche Entwicklung und klinische Testung einer kurativ ausgerichteten quadromodalen Therapie an.

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

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

Literatur

1. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ et al (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 366:2074–2084
2. Ajani JA, Xiao L, Roth JA et al (2013) A phase II randomized trial of induction chemotherapy versus no induction chemotherapy followed by preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol* 24:2844–2849
3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al (2018) Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 379:2342–2350
4. Powles T, Park SH, Voog E et al (2020) Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 383:1218–1230
5. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M et al (2020) Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21:1465–1477
6. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03221426>. Zugegriffen: 26. Apr. 2021
7. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04210115>. Zugegriffen: 25. Apr. 2021
8. Kato K, Cho BC, Takahashi M et al (2019) Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:1506–1517