



Lokale Strahlentherapie der Prostata mit Samenblasenbasis allein oder mit elektiver Bestrahlung pelviner Lymphknotenstationen beim Hochrisiko-Prostatakarzinom?

Ergebnisse der randomisierten POP-RT-Studie

Martin Stuschke¹ · Boris Hadaschik²

Angenommen: 6. Juli 2021 / Online publiziert: 2. September 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund Die elektive Strahlentherapie der Lymphabflusswege wird zusammen mit der Langzeit-Hormontherapie (ADT) seit mehr als 25 Jahren beim lokal fortgeschrittenen oder lokalisierten Prostatakarzinom der Hochrisikogruppe in randomisierten Studien untersucht [1, 2], aber bis heute kontrovers beurteilt [3].

Patientenkollektiv und Methodik Eingeschlossen wurden in die POP-RT-Studie von Murthy et al. (2021) im Rekrutierungszeitraum von 2011–2017 Patienten mit cT1-T3a-Prostatakarzinomen mit einem Gleason-Score von 8–10 bei jedem Serum-PSA-Wert, oder mit einem Gleason-Score von 7 bei einem PSA-Wert > 15 ng/ml, oder mit einem Gleason-Score von 6 bei einem PSA-Wert > 30 ng/ml. Weiter wurden cT3b-cT4-Karzinome ohne Gleason-Score- oder PSA-Wert-Begrenzung eingeschlossen. Auch wurden aktuelle Staging-Methoden eingesetzt. So bekamen 80 % der Patienten eine PSMA-PET/CT. Alternativ war ein konventionelles Staging mittels Abdomen- und Becken-CT sowie einer Knochenszintigraphie zulässig. In die Studie

aufgenommene Patienten hatten im durchgeführten Staging keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Die Effektivität einer elektiven Bestrahlung pelviner Lymphabflusswege nach der RTOG-Konsensus-Konturieranleitung zusätzlich zur dosisesskalierten Strahlentherapie der Prostata wurde in der POP-RT-Studie somit bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder lokalisiertem Prostatakarzinom der Hochrisikogruppe untersucht. Das Risiko von Lymphknotenmetastasen bei den eingeschlossenen Patienten betrug nach der Roach-Formel im Median 37,8 %, Interquartilenabstand 25–59 %. Die Hälfte der Patienten hatte ein Karzinom vom Gleason-Score 8–10. Zwei Drittel der Patienten hatten ein lokal fortgeschrittenes Karzinom der Kategorie T3a und T3b und 8 % ein T4-Karzinom. Die Strahlentherapie wurde mittels IMRT, VMAT oder Tomotherapie durchgeführt. Es wurde in einer Technik mit integriertem Boost bestrahlt. Auf die Prostata, jede extrakapsuläre makroskopische Tumorextension und die Samenblasen wurde in einer moderaten Hypofraktionierung eine Gesamtdosis von 66–68 Gy in 25 Fraktionen in 5 Wochen appliziert. Bei einer Reparaturkapazität der Prostata, charakterisiert durch einen Alpha-/Beta-Wert von 1,5 Gy, ist dies einer Gesamtdosis von 78–82 Gy am Tumor äquivalent, so dass die Strahlentherapie im aktuellen Dosisbereich durchgeführt wurde. Um die Prostata wurden PTV-Säume von 7 mm, jedoch nach dorsal von 5 mm eingehalten. Im Arm mit elektiver pelviner Lymphabflussbestrahlung („whole pelvic radiotherapy“, WPRT) wurde der pelvine Lymphabfluss außerhalb von Prostata und Samenblasen mit 2,0 Gy pro Fraktion bestrahlt. Die Gesamtdosis hier betrug dann 50 Gy. Alle Patienten erhielten eine neoadjuvante Hormontherapie (ADT) über mindestens 8 Wochen sowie eine adjuvante ADT, zusammen über insgesamt 24 Monate.

Originalpublikation Murthy V, Maitre P, Kannan S, et al (2021) Prostate-only versus whole-pelvic radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer (POP-RT): outcomes from phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 39:1234–1242. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03282>

✉ Prof. Dr. med. Martin Stuschke
Martin.Stuschke@uk-essen.de

✉ Prof. Dr. med. Boris Hadaschik
Boris.Hadaschik@uk-essen.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Deutschland

² Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Deutschland

Primärer Endpunkt der Studie war die BFFS (Freiheit vom biochemischen Rezidiv).

Ergebnisse In die POP-RT-Studie wurden 224 Patienten eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 68 Monate. Es wurde ein Vorteil für die WPRT auf dem primären Endpunkt, der Freiheit vom biochemischen Rezidiv, gefunden. Diese betrug nach der Kaplan-Meier-Methode mit WPRT 95,0% nach 5 Jahren und ohne WPRT 81,2% ($p < 0,0001$). Das Hazard-Ratio (HR) nach der Proportional-Hazard-Methode betrug 0,23 (95% CI 0,10–0,50) zwischen den Armen mit WPRT und ohne WPRT. Mit WPRT wurden 7 biochemische Rezidive bei 110 Patienten, ohne WPRT 29 bei 112 Patienten gefunden. Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurde nicht verbessert (92,5% vs. 90,8% nach 5 Jahren; $p = 0,83$), wohl aber das fernmetastasenfreie Überleben nach 5 Jahren um 7% nach WPRT (95,9% vs. 89,2% nach 5 Jahren; $p = 0,01$). Die kumulative Häufigkeit von Grad 2+ urogenitalen Toxizitäten war nach WPRT höher als nach alleiniger Strahlentherapie der Prostata (20% vs. 8,9%; $p = 0,02$).

Kommentar

Trotz großer Unterschiede in der Freiheit vom biochemischen Rezidiv wurde bei moderater Nachbeobachtungszeit kein Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens gefunden. Dies deckt sich mit der Analyse der Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate Working Group. Diese fand, dass beim lokalisierten Prostatakarzinom mit intermediärem oder hohem Risiko sowie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom das progressionsfreie Überleben nur ein schwacher Surrogatmarker für das Gesamtüberleben ist in Studien zur Strahlentherapie [4].

In der POP-RT-Studie wurde das PSA-Rezidiv als Ereignis für den primären Endpunkt verwendet. Dieses ist eng mit dem progressionsfreien Überleben (PFS) als frühem Endpunkt verknüpft, da in Strahlentherapiestudien zum Prostatakarzinom der Hochrisikogruppe mehr als 80% der Ereignisse auf dem PFS-Endpunkt PSA-Rezidive sind [5]. Zunehmend besser werdende Salvage-Therapien beim oligorekurrenten Prostatakarzinom schwächen die Relation zwischen beiden Endpunkten. Auch machen interkurrente, nicht tumorbedingte Todesfälle einen Großteil der Todesursachen in diesen Risikogruppen aus. Die Relation der absoluten Risikoreduktion auf dem Endpunkt Freiheit vom biochemischen Rezidiv beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom auf der einen und dem Gesamtüberleben auf der anderen Seite wurde in dem parallel erschienenen Review der Autoren zur POP-RT-Studie in *Der Urologe* untersucht [6].

Insgesamt folgt aus den Studien zum alleinigen Hormonentzug versus Hormonentzug und Strahlentherapie der Prostata oder der Prostata mit Lymphabfluss, der PR.3-PR7-Studie, der SPCG/SUFUO-3-Studie und einer französischen Studie von Mottet, dass bei durchschnittlich 5,9 vermiedenen PSA-Rezidiven innerhalb von 5 Jahren ein Todesfall innerhalb von 10 Jahren vermieden wird. Ein ähnlicher Zusammenhang besteht beim Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation. In der POP-RT-Studie kann nach dieser 5,9:1-Relation aus einer um 13,8% verbesserten Freiheit vom biochemischen Rezidiv nach 5 Jahren ein um etwa 2,3% verbessertes Gesamtüberleben nach 10 Jahren erwartet werden. Dieser Effekt ist kleiner als der in der RTOG-0924-Studie durch eine zusätzliche WPRT erwartete Effekt (Identifier: NCT01368588 at www.Clinicaltrials.gov). Diese RTOG-Studie ist die bisher größte randomisierte Studie zur Effektivität der WPRT zusätzlich zur Strahlentherapie der Prostata und der Samenblasen, kombiniert mit einer Kurzzeit-ADT bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom und ungünstigem intermediärem oder hohem Risiko sowie von ausgewählten Untergruppen von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom. Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die Rekrutierungsphase wurde beim Stand von 2592 eingeschlossenen Patienten bereits abgeschlossen. Mit einer Auswertung der Ergebnisse wird Mitte des Jahres 2027 gerechnet. Man darf einen Anstieg des OS nach 10 Jahren von 6,5% unter der Alternativhypothese erwarten.

Nachteile der in der POP-RT-Studie verwendeten Technik des integrierten Boosts können sich bei der Bildführung der Strahlentherapie ergeben. Bei engen PTV-Säumen um die Prostata und Online-Navigation mittels CBCT auf die Prostata werden größere PTV-Säume um das größere Volumen des pelvinen Lymphabflusses notwendig, die von der Lagevariabilität der Prostata im Becken beim einzelnen Patienten abhängig sind. Alternative ist der sequenzielle Boost mit initial etwas größeren Sicherheitssäumen um die Prostata während der Phase mit WPRT und anschließender Präzisionsbestrahlung auf die Prostata mit engen Sicherheitssäumen um die Prostata bei täglicher Online-Navigation. Bisher sind zwei randomisierte Studien zur WPRT abschließend publiziert. Beide zeigten keinen eindeutigen Vorteil der WPRT. In der GETUC-01-Studie war das Rückfallrisiko der Patienten nur moderat. Insgesamt hatten 50% der rekrutierten Patienten ein Lymphknotenbefallsrisiko von $< 15\%$ nach der Roach-Formel [2]. Eine ADT wurde nur in der Hochrisikogruppe gegeben. Ein Vorteil im Arm mit WPRT zusätzlich zur Strahlentherapie von Prostata und Samenblasen wurde mit einem PFS von 66,0% vs. 65,3% im Kontrollarm nach 5 Jahren nicht gefunden. Die RTOG-9413-Studie prüfte in einem 2×2 -faktoriellen Design sowohl den Zeitpunkt des Starts der 4 Monate dauernden ADT, neoadjuvant 2 Monate, vor Beginn der Strah-

lenthherapie oder adjuvant nach Beendigung der Strahlentherapie, als auch die Effektivität der WPRT. Die Patienten hatten ein lokalisiertes oder lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom mit einem Lymphknotenbefallsrisiko > 15 % [1]. Die Gesamtdosis auf Prostata und Samenblasen betrug 70,2 Gy mit 1,8 Gy pro Fraktion. Es wurde ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen der WPRT und dem Zeitpunkt des Beginns der ADT gefunden, jedoch kein eindeutiger Vorteil der WPRT. Primärer Endpunkt auch in dieser Studie war das PFS. Das PFS betrug nach neoadjuvanter ADT und mit WPRT 29,4 % sowie bei adjuvanter Hormontherapie ohne WPRT 30,2 % nach 10 Jahren. Insgesamt zeigt diese Studie kein eindeutiges Bild vom Stellenwert der WPRT unabhängig von der Sequenz der ADT. Aber es fand sich im Arm mit neoadjuvanter ADT und WPRT eine gering höhere kumulative Inzidenz von Grad-3- und vereinzelt Grad-4-Nebenwirkungen im gastrointestinalen Bereich, verglichen mit anderen Therapie-Armen mit allerdings veralteter Strahlentherapietechnik.

Die absoluten Ergebnisse der POP-RT-Studie mit WPRT sind sehr günstig. Ähnliche Raten werden aber auch in anderen aktuellen Studien ohne WPRT erreicht. PFS-Raten von 84 % wurden für Patienten der Hochrisikogruppe in der schwedischen Studie zur Ultrahypofraktionierung ohne Hormontherapie erzielt [5]. Zwei konsekutive prospektive Studien aus Toronto zur stark hypofraktionierten Strahlentherapie beim lokalisierten Hochrisiko-Prostatakarzinom zeigten kumulative Inzidenzen von biochemischen Rezidiven von unter 15 % im Verlauf von 5 Jahren nach Strahlentherapie der Prostata inklusive der basalen Samenblasenanteile mit und ohne WPRT [7]. In dieser Studie wurde ein Hormontherapiezyklus von 12–18 Monaten durchgeführt. Die niederländische FLAME-Studie mit einem Anteil von Hochrisikopatienten von 84 % zeigte weiterhin, dass sich die PSA-Rezidivfreiheit nach 5 Jahren bei Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom auch mit einem intraprostatischen Boost zusätzlich zur hochdosierten Strahlentherapie der Prostata und Samenblasen von 85 % auf 92 % signifikant steigern lässt (Hazard-Ratio=0,45; $p < 0,0001$; [8]). Bei längerer Nachbeobachtungszeit über 5 Jahre hinaus ist bei Patienten der Hochrisikogruppe in allen Studien mit begrenzter Nachbeobachtungszeit mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz von PSA-Rezidiven zu rechnen.

Eine vielversprechende alternative Strategie zur WPRT im Rahmen der Primärtherapie ist die ablative Lokaltherapie von oligorekurrenten Rezidiven lymphonodulär oder auch ossär, unterstützt von sensitiven Methoden der Rezidivdetektion wie der PSMA-PET/CT [9]. Mit einer stereotaktisch ablativen Salvage-Strahlentherapie oder Operation kann bei nodal-oligorekurrenter Erkrankung ein metastasenfrees Überleben von 50 % nach 5 Jahren erreicht werden [10]. Auch existieren im erneuten PSA-Rezidivfall zunehmend wirksame antihormonelle Strategien, die zu ei-

nem besseren Gesamtüberleben führen. Kombinationen aus modernen antihormonellen Therapien, PSMA-PET-Bildgebung und einer Salvage-Strahlentherapie im hormonsensitiven Rezidiv werden aktuell in weiteren Studien untersucht, beispielsweise PRIMORDIUM [11].

Fazit

Die Evidenz zur Effektivität der WPRT bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und lokalisiertem Prostatakarzinom der Hochrisikogruppe wird durch die POP-RT-Studie auf dem Endpunkt Freiheit vom PSA-Rezidiv nach 5 Jahren deutlich gestärkt. Bei Einsatz von modernen Staging-Untersuchungen, einer dosisesskalierten Strahlentherapie und durch begleitende ADT kann eine Freiheit von PSA-Rezidiven bei 95 % der Patienten erreicht werden. Ein Vorteil beim Gesamtüberleben scheint sich allerdings in der POP-RT-Studie nicht einzustellen. So kann eine generelle Empfehlung zur WPRT nicht ausgesprochen werden.

Beim individuellen Patienten mit einem sehr hohen PSA-Rezidivrisiko kann dieses Risiko durch die WPRT nach der POP-RT-Studie deutlich gesenkt werden, was insbesondere bei jungen Patienten mit geringen interkurrenten Begleiterkrankungen eine hohe Bedeutung hat. Somit sollte die WPRT im Einzelfall bei diesen Patienten der Hochrisikogruppe erwogen werden. Die Toxizität der WPRT scheint nur moderat, aber nachweisbar zu sein.

Für die interdisziplinäre Beratung hat die hier kommentierte Studie einen hervorgehobenen Stellenwert.

Martin Stuschke und Boris Hadaschik, Essen

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M. Stuschke ist Teilnehmer an Advisory Boards von AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis und Janssen-Cilag. Institutionelle Unterstützung zur Durchführung einer klinischen Studie durch AstraZeneca. B. Hadaschik 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. Roach M, Moughan J, Lawton CAF et al (2018) Sequence of hormonal therapy and radiation field size in unfavourable, localized prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:1504–1515
2. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL et al (2007) Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUC-01. *J Clin Oncol* 25:5366–5373
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2019) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkolo-gie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>. Zugegriffen: 24. Apr. 2021
4. Xie W, Regan MM, Buyse M et al (2020) Event-free survival, a prostate-specific-antigen-based composite end point, is not a surrogate for overall survival in men with localized prostate cancer treated with radiation. *J Clin Oncol* 38:3032–3042
5. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L et al (2019) Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomized, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 394:385–395
6. Stuschke M, Hadaschik B (2021) Elektive Strahlentherapie pelviner Lymphknoten beim High-Risk-Prostatakarzinom? *Urologe*. <https://doi.org/10.1007/s00120-021-0142-3>
7. Alayed Y, Cheung P, Vesprini D et al (2019) SABR in high-risk prostate cancer: outcomes from 2 prospective clinical trials with and without elective nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 104:36–41
8. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ et al (2021) Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: results from the FLAME randomized trial. *J Clin Oncol* 39:787–796
9. Calais J, Ceci F, Eiber M et al (2019) 18F-fluciclovine PET-CT and 68Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol* 20:1286–1294
10. Steuber T, Jilg C, Tennstedt P et al (2019) Standard of care versus metastases-directed therapy for PET-detected nodal oligorecurrent prostate cancer following multimodality treatment: a multi-institutional case-control study. *Eur Urol Focus* 5:1007–1013
11. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. (2021) Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 79:150–158



Virtuelle Prostatektomie mit einer ultrahoch dosierten Single-dose-Strahlentherapie

Mohamed Shelan¹ · Elena Riggerbach¹ · Daniel M. Aebersold¹

Angenommen: 6. Juli 2021 / Online publiziert: 23. Juli 2021
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Hintergrund Die ultrahoch dosierte Single-dose-Strahlentherapie (SDRT) stellt eine potenzielle Alternative zur kurativen, extrem hypofraktionierten stereotaktischen Körperbestrahlung (SBRT) bei organbegrenztem Prostatakrebs dar. Die Autoren stellen eine randomisierte Phase-II-Studie vor, in der das Nebenwirkungsprofil, das Ansprechen des prostata-spezifischen Antigens (PSA) und die Lebensqualität als Endpunkte der SDRT mit der extrem hypofraktionierten SBRT verglichen wurden.

Patientengut und Methoden Die PROSINT-Studie rekrutierte zwischen September 2015 und Januar 2017 30 Patienten mit Prostatakarzinom mit mittlerem Risiko für die SDRT oder eine extrem hypofraktionierte SBRT. Eine Androgendeprivation fand nicht statt. Die Daten wurden von März bis Mai 2020 ausgewertet.

Die Patienten erhielten im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder 5×9Gy SBRT (Kontrollarm) oder einmal 24Gy SDRT (Vergleichsarm). Der primäre Endpunkt waren die toxischen Effekte, sekundäre Endpunkte das PSA-Ansprechen, das PSA-rezidivfreie Überleben und die vom Patienten angegebene Lebensqualität, gemessen mit dem International Prostate Symptom Score (IPSS) und dem Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) 26-Fragebogen.

Ergebnisse Das mediane Alter (Interquartilsbereich) der insgesamt 30 Männer betrug 66,3 (61,2–69,9) und 73,6

(64,7–75,9) Jahre im SBRT- bzw. SDRT-Arm. Die Zeit bis zum Auftreten und die Dauer von akuten und späten Nebenwirkungen waren in den beiden Studienarmen ähnlich. Die kumulativen und aktuariellen genitourinären Spättoxizitäten unterschieden sich nicht für Grad 1 (Hazard Ratio [HR] 0,41; 90 % CI 0,13–1,27) und für Grad 2 oder höher (HR 1,07; 90 % CI 0,21–5,57). Die späten gastrointestinalen (GI) Nebenwirkungen vom Grad 1 waren vergleichbar (HR 0,37; 90 % CI 0,07–1,94), und es gab keine späte GI-Toxizität vom Grad 2 oder höher. Ein Rückgang des PSA-Werts auf weniger als 0,5 ng/ml erfolgte in beiden Studienarmen nach 36 Monaten. Bei intermediärem Risiko und günstiger Prognose trat kein PSA-Rezidiv auf, während in der ungünstigen Kategorie die aktuariellen 4-Jahres-PSA-Werte für das rezidivfreie 4-Jahres-Überleben 75,0 % vs. 64,0 % betragen (HR 0,76; 90 % CI 0,17–3,31) für SBRT bzw. SDRT. Die medianen EPIC-26-Summen-Scores für die GU- und GI-Domänen fielen nach 1 Monat vorübergehend ab, erreichten aber nach 3 Monaten in beiden Armen wieder den Ausgangswert. Die vom IPSS abgeleiteten, vorübergehenden späten Miktionsbeschwerden traten nach 9 bis 18 Monaten bei 20 % der Patienten auf, die eine SDRT erhalten hatten (90 % CI 3–37 %).

Schlussfolgerung der Autoren In dieser randomisierten Studie mit Patienten mit Prostatakrebs von intermediärem Risikoprofil war die ultrahoch dosierte Single-dose-Strahlentherapie (SDRT) sicher und mit nur geringer Toxizität verbunden. Die Tumorkontrolle und die Lebensqualitätsendpunkte entsprachen weitgehend denen des SBRT-Arms.

Originalpublikation Greco C et al (2021) Safety and efficacy of virtual prostatectomy with single-dose radiotherapy in patients with intermediate-risk prostate cancer: results from the PROSINT phase II randomized clinical trial. *JAMA Oncology*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0039>

✉ Dr. med. Mohamed Shelan
mohamed.shelan@insel.ch

¹ Department of Radiation Oncology, Bern University, Inselspital, Freiburgstraße 10, 3010 Bern, Schweiz

Kommentar

Die stereotaktische Körperbestrahlung („stereotactic body radiotherapy“, SBRT) ist eine neuere Behandlungsform, die dank präziseren Positionierungstechniken die Applikation sehr hoher Einzeldosen pro Fraktion, die sog. Ultrahypofraktionierung, erlaubt. Die klinische Evidenz, die die Si-

cherheit und Wirksamkeit von ultrahypofraktionierten Radiotherapien belegt, entwickelt sich mit zunehmender Verbreitung und Verfeinerung dieser Methode.

Unter den zahlreichen retro- und prospektiven Single-Arm-Serien, die den Einsatz der SBRT beim Prostatakarzinom etablierten, ragen zwei große randomisierte Studien heraus. Der HYPO-RT-PC-Trial randomisierte Männer mit IR- und HR-Prostatakarzinomen, um entweder 42,7 Gy in 7 Fraktionen, 3 Fraktionen pro Woche, oder eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie (78 Gy in 39 Fraktionen an 5 Tagen pro Woche) zu applizieren. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren war das krankheitsfreie Überleben in beiden Armen gleich (84%). Die akuten G2- oder höheren GU-Toxizitäten waren im ultrahypofraktionierten Ansatz am Ende der Behandlung (28% vs. 23%) und bei der Nachbeobachtung nach einem Jahr (6% gegenüber 2%) leicht erhöht. Es gab keinen Unterschied bei den akuten oder nach einem Jahr berichteten GI-Toxizitäten. Auch nach 5 Jahren wurden keine Unterschiede bei den GI- und GU-Toxizitäten berichtet.

Der randomisierte PACE-B-Trial, der über die Toxizität der Ultrahypofraktionierung beim Prostatakrebs berichtete, wurde 2019 veröffentlicht [1]. In diesem Non-inferiority-Trial erhielten Männer mit LR oder IR (nur Gleason 7a) entweder eine konventionell fraktionierte oder moderat hypofraktionierte Strahlentherapie (78 Gy in 39 Fraktionen in 7–8 Wochen bzw. 62 Gy in 20 Fraktionen über 4 Wochen) oder eine SBRT (36,25 Gy in 5 Fraktionen über 1–2 Wochen). Eine zusätzliche ADT war nicht zulässig. Hinsichtlich der akuten Toxizität gab es keine signifikanten Unterschiede, aber einen leichten Trend zugunsten des SBRT-Arms (23% gegenüber 27%). Dies steht im Gegensatz zur HYPO-RT-PC-Studie, bei der die akute Toxizität im ultrahypofraktionierten Arm etwas höher war.

Die neu publizierte randomisierte Studie von Greco et al. berichtete über die ersten Langzeitergebnisse nach einer SDRT im Vergleich zur SBRT in 5 Fraktionen. Da niedrige Toxizitätswerte, ähnliche Tumorkontrollraten und Lebensqualitätsendpunkte berichtet wurden, sollten folgende Punkte kritisch bedacht werden:

- Der Kontrollarm dieser Studie erhielt eine Gesamtdosis von 45 Gy in 5 Fraktionen, was eine höhere Dosis im Vergleich zu dem darstellt, was in den verschiedenen prospektiven und retrospektiven Daten, die über die SBRT berichteten, verwendet wurde (35–40 Gy). Gleichzeitig scheint auch die Dosierung mit 1×24 Gy im SDRT-Arm außergewöhnlich und wurde bisher nie für die Behandlung eines Prostatakarzinoms mit intermediärem Risikoprofil benutzt. In einer Phase-I-Studie wurden mit SDRT lediglich 19 Gy verabreicht [2]. Darüber hinaus wurde in weiteren Studien die HDR-Brachytherapie als Monotherapie mit einer Fraktion von 19 Gy eingesetzt [3, 4]. Wie

wir das von der Brachytherapie her kennen, besteht dabei eine zentrale Überdosierung in der Prostata, die mit der applizierten Dosis im Rahmen der hier kommentierten Studie vergleichbar sein könnte.

- Die PROSINT-Studie berichtet, dass nach 4 Jahren 3 von 15 Patienten nach SDRT ein biochemisches Rezidiv entwickelten. Dies scheint im Vergleich zu Daten, die wir aus SBRT-Studien mit mehreren Fraktionen kennen, höher zu sein. So betrug die biochemische Rezidivrate in der CHHiP-Studie 10% nach 5 Jahren [5]. In einer größeren Kohorte von SDRT-Brachytherapie-Patienten, die mit 19 Gy behandelt wurden, sind die Ergebnisse in den Gruppen mit mittlerem und hohem Risiko weniger vielversprechend [6]. Auch in der Studie von Gomez-Iturriaga et al. entwickelte etwa ein Drittel der 44 Patienten nach 4 Jahren ein biochemisches Rezidiv [4].
- In der PROSINT-Studie war der berichtete PSA-Nadir nach 3 Jahren bei Patienten im SDRT-Arm höher (0,4 ng/ml) als bei Patienten in der 5-mal fraktionierten Gruppe (0,3 ng/ml). Ein Nadir von $\leq 0,2$ ng/ml nach 4 Jahren korreliert stark mit der langfristigen Krankheitskontrolle und deutet auf eine bessere Prognose hin als selbst ein leicht erhöhter PSA-Wert von 0,2–0,5 ng/ml [7]. Dies lässt die Hypothese zu, dass das onkologische Outcome in der Einzeldosis-Kohorte im Vergleich zum Kontrollarm möglicherweise schlechter ist.
- Die hier kommentierte Studie von Greco et al. berichtete eine geringe Toxizität in beiden Studienarmen, nur ein einzelner Patient entwickelte spät eine Ureterstenose vom Grad 3 nach SDRT, eine Komplikation, die nach einer SBRT mit mehreren Fraktionen nur selten auftritt. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen wären hier erforderlich, bevor man eine Bewertung der tatsächlichen Inzidenz solcher Ereignisse abgibt.
- Die Analyse der sexuellen Potenz in der Studie von Greco et al. zeigte, dass diese sich nach 12 Monaten signifikant verschlechterte, definiert als ein Abfall um das 0,5-Fache der Standardabweichung des Ausgangswerts für die sexuelle Domäne auf der Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)-26-Skala: 46% nach SBRT und 62% nach SDRT. Dieser Endpunkt ist wichtig, weil die Strahlentherapie mit dem Anspruch antritt, dass sie die Sexualfunktion im Gegensatz zur radikalen Prostatektomie weitgehend erhalten kann [8, 9].

Fazit

Die stereotaktische Körperbestrahlung (SBRT) in 5 Fraktionen ist gegenwärtig bei der Behandlung von lokalisierten Prostatakarzinomen gut etabliert. Trotzdem laufen verschiedene randomisierte Studien, welche die Sicherheit der extremen Hypofraktionierung mit 3 Fraktionen (Clinical-

trials.gov NCT02623647) bzw. 2 Fraktionen (Clinicaltrials.gov NCT04595019) im Hinblick auf die GU-Toxizität und die biochemische Tumorkontrolle absichern sollen. Der PROSINT-Trial ist eine wichtige Studie, auch deshalb, weil er unser Wissen über die Einsatzmöglichkeiten der Hypofraktionierung erweitert. Die Tatsache, dass solch extrem hohen Strahlendosen als Einzelfraktion mittelfristig mit nur geringer Toxizität vergesellschaftet sind, ist beruhigend. Allerdings sollten vor ihrem routinemäßigen klinischen Einsatz außerhalb von Studien sowohl bezüglich Langzeittoxizität als auch langfristiger biochemischer Kontrolle noch die Ergebnisse umfangreicher Phase-III-Studien abgewartet werden.

Mohamed Shelan, Elena Riggenbach, Daniel M. Aebersold, Bern

Interessenkonflikt M. Shelan, E. Riggenbach und D. M. Aebersold geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Brand DH, Tree AC, Ostler P et al (2019) Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 20(11):1531–1543. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30569-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30569-8)
- Zilli T, Franzese C, Bottero M et al (2019) Single fraction urethra-sparing prostate cancer SBRT: phase I results of the ONE SHOT trial. *Radiother Oncol* 139:83–86. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.07.018>
- Morton G, McGuffin M, Chung HT et al (2020) Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiother Oncol* 146:90–96. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.02.009>
- Gomez-iturriaga A, Buchser D, Mayrata E et al (2020) Pattern of relapse and dosimetric analysis of a single dose 19Gy HDR-brachytherapy phase II trial. *Radiother Oncol* 146:16–20. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.01.025>
- Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H et al (2016) Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 17(8):1047–1060. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30102-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30102-4)
- Tharmalingam H, Tsang Y, Ostler P, Wylie J, Bahl A, Lydon A (2020) Single dose high-dose rate (HDR) brachytherapy (BT) as monotherapy for localised prostate cancer: early results of a UK national cohort study. *Radiother Oncol* 143:95–100. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.12.017>
- Crook JM, Tang C, Thames H et al (2020) A biochemical definition of cure after brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 149:64–69. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.038>
- Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al (2016) 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 375:1415–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606220>
- Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA et al (2016) Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate. *Cancer*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606221>



Stellenwert der Radiotherapie bei Morbus Hodgkin in intermediären Stadien

Ergebnisse der HD17-Studie (GHSG)

Christoph Süß¹ · Oliver Kölbl¹

Angenommen: 6. Juli 2021 / Online publiziert: 11. August 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund Bei der zu kommentierenden Arbeit handelt es sich um die Publikation der HD17-Studie der GHSG (German Hodgkin Study Group). Ziel der Untersuchung war es, bei Morbus Hodgkin in intermediären Stadien eine Deeskalation der Therapie durch den Verzicht auf die Radiotherapie (RT) bei PET-negativem Befund nach 4 Zyklen Chemotherapie zu evaluieren. Bei PET-positivem Befund erfolgte eine Involved-node-RT (INRT). Verglichen wurde mit der gegenwärtigen Standardtherapie im intermediären Stadium bei Morbus Hodgkin. Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) untersucht. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), Komplettermission (CR), PET-Negativität nach 4 Zyklen Chemotherapie, Toxizitäten zum Ende der Therapie und das Auftreten von Sekundärmalignomen im Verlauf.

Patienten und Methoden In die multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie wurden insgesamt 1100 Patienten (Alter: 18–60) aus Deutschland, Österreich, der Schweiz und den Niederlanden mit Morbus Hodgkin im intermediären Stadium eingeschlossen und 1:1 in 2 Gruppen randomisiert. Im PET4-geführten Arm erhielten die Patienten 2 Zyklen eBEACOPP + 2 Zyklen ABVD und im Anschluss,

falls das PET daraufhin negativ wurde, keine RT mehr. Nur im Fall, wenn sich nach der Chemotherapie in der PET ein positiver Residualbefund ergab, wurde eine Involved-node-RT durchgeführt. Verglichen wurde mit dem seinerzeitigen Standardarm (2 Zyklen eBEACOPP + 2 Zyklen ABVD, gefolgt von einer Involved-field-Radiotherapie [IFRT] mit 30Gy). Das Hauptziel war es, eine Nichtunterlegenheit des untersuchten Regimes im Hinblick auf das PFS im PET4-geführten Arm (PET/CT-nach 4 Zyklen Chemotherapie) zu zeigen.

Ergebnisse Zwischen 13.01.2012 und 21.03.2017 wurden initial 1100 Patienten*innen eingeschlossen, deren Daten letztendlich in 428 Fällen im Standardarm und 477 im PET4-Arm in der Per-protocol-Analyse ausgewertet werden konnten. Bei einem medianen Follow-up von 46,2 Monaten lag das progressionsfreie Überleben bei 97,3 % (im Standardarm) und 95,1 % (im PET4-geführten Arm). Der Unterschied zwischen den Gruppen lag mit 2,2 % im Rahmen der definierten Grenze von 8 % für Nichtunterlegenheit. Bei 348 (69 %) von 502 Patienten im Standardarm und 290 (57 %) von 507 Patienten im PET4-geführten Arm zeigte sich eine Komplettermission. An Nebenwirkungen (CTC Grad 3 oder 4) traten unter bzw. direkt nach der Chemotherapie vor allem Leukopenien (436/528 Patienten im Standardarm [83 %] vs. 443/529 Patienten im PET4-geführten Arm [84 %]) und Thrombozytopenie (139 [26 %] vs. 176 [33 %]), Infektionen (32 [6 %] vs. 40 [8 %]) sowie Nausea oder Emesis (38 [7 %] vs. 29 [6 %]) auf. Nach Radiotherapie ergaben sich an Akuttoxizitäten vor allem Dysphagie (26 [6 %] im Standardarm vs. 3 [2 %] im PET4-Arm) und Mukositis (9 [2 %] vs. keine). Ein Patient im PET4-geführten Arm verstarb an einer Sepsis.

Originalpublikation Borchmann P, Plütschow A, Kobe C et al (2021) PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* (2):223–234. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30601-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30601-X)

✉ Dr. med. Christoph Süß
christoph.suess@ukr.de

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie,
Universitätsklinikum Regensburg,
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Deutschland

Schlussfolgerung der Autoren Bei Patienten mit neu diagnostiziertem Morbus Hodgkin im intermediären Stadium kann, wenn sich nach der Behandlung mit 2+2-Chemotherapien ein PET4-negativer Befund ergibt, auf eine konsolidierende Radiotherapie verzichtet werden, ohne dass damit ein klinisch relevanter Effektivitätsverlust der Therapie einhergeht. Die PET4-geführte Therapie könnte dadurch den Anteil derjenigen Patienten verringern, die nach RT ein Risiko für Spättoxizitäten haben.

Kommentar

Bei der hier zu kommentierenden Arbeit handelt es sich um die Auswertung der HD17-Studie der GHSG, welche als erste prospektive und randomisierte Studie beweisen sollte, dass eine PET-basierte Indikationsstellung zur konsolidierenden INRT nach Chemotherapie (2 Zyklen eBEACOPP+2 Zyklen ABVD) bei Patienten mit Morbus Hodgkin im intermediären Stadium keine Einbuße an therapeutischer Effizienz verursacht (Nichtunterlegenheit). Als Vergleich diente die herkömmliche kombinierte 2+2-Chemotherapie (2 Zyklen eBEACOPP+2 Zyklen ABVD) mit anschließender IFRT. Bisherige Arbeiten mit einer ähnlichen Fragestellung hatten mit kleineren Patientenkollektiven diese Nichtunterlegenheit nicht nachweisen können. Sie konnten den primären Endpunkt nicht erreichen (UK RAPID) und/oder behandelten mit anderen Chemotherapieschemata, wobei in die H10-Studie nur frühe und intermediäre Stadien eingeschlossen worden waren. Einzelheiten des H10-Trials der European Organisation for Research and Treatment of Cancer finden sich in der UK RAPID [1, 9].

Die prominente Aussage der Autoren unserer hier kommentierten Analyse ist daher, dass bei PET4-negativem Befund nach einer 2+2-Chemotherapie bei Patienten mit Morbus Hodgkin im intermediären Stadium auf eine konsolidierende Radiotherapie verzichtet werden kann. Damit könnte das Risiko von Spättoxizitäten der Radiotherapie zumindest deutlich verringert werden. Es handelt sich hier also um eine weitere wertvolle Erkenntnis aus der international hochgeschätzten GHSG, insbesondere, weil das Patientenkollektiv mit Morbus Hodgkin überwiegend jung war (im Median 31 Jahre).

Als Beleg für die Langzeittoxizität der Strahlentherapie führen die Autoren allerdings Arbeiten des Zeitraums 1964–2004 an, meistens 1965–1995, als die Patienten mit heute veralteten Techniken, z.B. Großfeld-RT, bestrahlt wurden. Deshalb wäre letztendlich noch zu zeigen, ob durch den Verzicht auf die konsolidierende IFRT/INRT mit modernen Techniken tatsächlich Langzeitschäden, insbesondere Sekundärmalignome, verhindert werden können. Denn speziell die angeführten Langzeittoxizitäten wie Hy-

pothyreose, kardiovaskuläre Schäden und Brustkrebs bei jungen Patientinnen mit Morbus Hodgkin können heute mit modernen Techniken (IMRT, VMAT in „Butterfly“-Technik etc.) weitgehend reduziert werden [5, 7].

Hinsichtlich der Toxizität der Chemotherapie geben die Autoren von HD17 zu bedenken, dass eBEACOPP ein intensiveres Behandlungsschema darstellt als ABVD. Denn in der Vorgängerstudie HD14 wurden deutlich mehr Nebenwirkungen bei eBEACOPP als bei ABVD berichtet. So ergaben sich in der Auswertung der HD14-Studie, in der 4 Zyklen ABVD und 2 Zyklen eBEACOPP plus 2 Zyklen ABVD, jeweils gefolgt von einer 30Gy IF-RT miteinander verglichen wurden, deutliche Unterschiede hinsichtlich der Grad-3/4-Toxizitäten (87,1 % Grad-3/4-Toxizitäten bei eBEACOPP vs. 50,7 % bei ABVD; [12]).

Akute Nebenwirkungen im Sinne von Grad 3 oder 4 traten bei der Durchführung der Chemotherapie bei 455/528 Patienten im Standardarm (86 %) und bei 454/529 (86 %) im PET4-geführten Arm auf. Am häufigsten waren Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Nausea bzw. Emesis, aber auch Infektionen unter Chemotherapie. Unter der konsolidierenden Radiotherapie litten nur 37 (9 %) von 429 Patienten im Standardarm unter entsprechenden Akuttoxizitäten CTC Grad 3 oder 4 sowie 4/155 Patienten (3 %) im PET4-geführten Arm, die sich nachträglich noch einer zusätzlichen RT unterzogen hatten.

Darüber hinaus wäre grundsätzlich auch die Auswirkung einer Reduktion der Bestrahlungsdosis auf beispielsweise 20Gy in Kombination mit der 2+2-Chemotherapie im Hinblick auf eine Verringerung der Langzeitnebenwirkungen zu untersuchen. Überhaupt erschien es uns bisweilen unerklärlich, dass bei internistisch ausgerichteten Onkologen oft nur über eine Dosisreduktion bei der Radiotherapie diskutiert wird, nicht aber auch bei den Chemotherapieschemata – insbesondere, wenn man die in der Arbeit genannten Akuttoxizitäten, aber auch Langzeittoxizitäten genauer betrachtet. Immerhin stellt die Radiotherapie seit Beginn der Therapie des Morbus Hodgkin eine wichtige Säule dar. Lediglich für fortgeschrittene Stadien des Morbus Hodgkin wurden kürzlich vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich einer Deeskalation der Chemotherapie im Rahmen der HD18-Studie der GHSG publiziert [3]. Die Langzeitdaten werden mit Spannung erwartet.

Im Hinblick auf die Beurteilung von Sekundärtumoren und anderer Langzeittoxizitäten erscheint uns übrigens der mediane Follow-up der hier kommentierten HD17 mit 46,2 Monaten (IQR 32,7–61,2) noch recht kurz. Beschrieben wurden nämlich nur 7 Sekundärmalignome im Standardarm (1 %) und 8 (1 %) im PET4-geführten Arm. Auch wenn diese Sekundärmalignome von den Autoren der Arbeit vornehmlich der Radiotherapie angelastet werden, bleibt natürlich unbeantwortet, wie hoch die Rate an Langzeittoxizitäten bei längerem Follow-up wäre und wie hoch

dabei der Anteil der von der Chemotherapie induzierten an der Gesamtzahl.

Vor allem Langzeittoxizitäten spielen insbesondere bei jüngeren Patienten eine große Rolle. Für junge Patienten sind bei Kinderwunsch u. a. die Fertilität bzw. die Gonaden-Funktionalität posttherapeutisch bedeutsam. Bei Frauen zeigte sich in einer Analyse der HD14-Studie hierbei zwar eine eingeschränkte ovarielle Funktionalität, jedoch insbesondere bei Kombination mit GnRH-Analoga kein Unterschied hinsichtlich Fertilität. Bei Männern wurde beim toxischeren 2+2-Regime im Vergleich zu ABVD eine längerfristige Beeinträchtigung der Spermatogenese gesehen. Zum Teil kommt es auf lange Sicht wohl zur Erholung der Spermatogenese bei Männern [2, 6, 10]. Auch die Neurotoxizität liegt bei eBEACOPP höher als bei ABVD. Keine Unterschiede ergaben sich im Langzeit-Follow-up hinsichtlich Sekundärmalignomen.

Bezüglich des progressionsfreien Überlebens nach 5 Jahren schneidet der Standardarm mit insgesamt 97,3% geringfügig besser ab als der PET4-Arm ohne RT (95,1%). Der Unterschied der beiden Gruppen betrug 2,2%, eine Nichtunterlegenheit wurde daher angenommen, weil der Grenzwert vorher mit 8% definiert worden war. Hinsichtlich Tumorkontrolle beschreiben die Autoren einen Progress oder ein Rezidiv während des Follow-up bei 11 (2%) von 546 Patienten im Standardarm und 19 (3%) von 550 Patienten im PET4-geführten Arm. Nach Beendigung der Studie zeigte sich bei 348 (69%) von 502 Patienten im Standardarm und 290 (57%) von 507 Patienten im PET4-geführten Arm eine metabolische Komplettremission. Der durchaus deutliche Gewinn von 12% wird von den Autoren nicht diskutiert, könnte aber durchaus auch ein Effekt der zusätzlichen Radiotherapie sein.

Fazit

Nach den heute vorliegenden Daten ist eine individualisierte PET-geführte Behandlung nach 2+2-Chemotherapie mit eventuellem Verzicht auf eine konsolidierende Strahlentherapie für die meisten Patienten mit Morbus Hodgkin im intermediären Stadium gerechtfertigt. Die PET-geführte Therapie reduziert sicher den Anteil von Patienten mit Spättoxizitäten der Strahlentherapie. Die Therapieentscheidung abhängig vom PET nach erfolgter Chemotherapie zu stellen, ist auch in der aktuellen deutschen Leitlinie sowie in der Leitlinie der NCCN verankert [8, 11].

Bei oftmals jungen Patienten ist eine Deeskalierung der Therapie notwendig. Wurde nur mit ABVD behandelt, wird eine konsolidierende Strahlentherapie empfohlen. Gemäß Leitlinien der ESMO sollte die Intensivierung der Therapie (Chemotherapie als auch Radiotherapie) nach 2 Zyklen ABVD PET-basiert erfolgen. So könnte bei PET-negativem

Befund auf eine höhere Dosis (*PET-negativ: 1 weiterer Zyklus ABVD + 20 Gy ISRT vs. PET-positiv: 2 zusätzliche Zyklen eBEACOPP + 30 Gy ISRT*) und die damit verbundene hohe Toxizität verzichtet werden [4].

Insgesamt scheinen trotz der guten Ergebnisse in der HD17-Studie einige wenige Limitationen des beschriebenen Prozederes angezeigt zu sein:

1. Mögliche Spättoxizitäten der Strahlentherapie konnten wegen des begrenzten Follow-up-Zeitraums nicht evaluiert werden. Daher fehlen entscheidende Informationen, die eine endgültige Bewertung hinsichtlich des Verzichts auf die konsolidierende Strahlentherapie zulassen.
2. Die Techniken in der Radiotherapie haben sich in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt. Daher sind heute ihre Nebenwirkungen schlechter einzuschätzen. Der erhoffte Benefit durch den Verzicht auf eine Radiotherapie bei Patienten mit Morbus Hodgkin im intermediären Stadium könnte schwächer sein als zunächst vermutet.
3. Die Aussagekraft der PET-Positivität auf das progressionsfreie Überleben ist eingeschränkt, da nur Patienten betrachtet wurden, die den kombinierten Standardarm durchlaufen hatten. Eine Kontrolle von Patienten, die keine Strahlentherapie erhalten hatten, fehlte.

Trotz kleinerer Einschränkungen liefert die Analyse der Studienergebnisse von HD17 einen wichtigen Beitrag zur Therapie des Morbus Hodgkin im intermediären Stadium. Insgesamt ist weiterhin die Behandlung in interdisziplinären Zentren im Sinne eines multimodalen Therapiekonzepts mit moderner PET/CT-Bildgebung zur Unterstützung der Therapieentscheidung notwendig.

Christoph Süß und Oliver Kölbl, Regensburg

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt C. Süß und O. Kölbl 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. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Goti M et al (2017) Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 35(16):1786–1794. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.6394>
2. Behringer K, Thielen I, Mueller H, Goergen H, Eibl AD, Rosenbrock J et al (2012) Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol* 23(7):1093. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr575>
3. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A et al (2017) PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 390(10114):2790–2802. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32134-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32134-7)
4. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T et al (2018) Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29(Suppl 4):iv19–iv29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080>
5. Filippi AR, Merigalli S, Di Russo A, Levis M, Ciammella P, Buglione M et al (2020) Fondazione Italiana Linfomi (FIL) expert consensus on the use of intensity-modulated and image-guided radiotherapy for Hodgkin's lymphoma involving the mediastinum. *Radiat Oncol*. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01504-8>
6. Kulkarni SS, Sastry PS, Saikia TK, Parikh PM, Gopal R, Advani SH (1997) Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol* 20(4):354–357. <https://doi.org/10.1097/00000421-199708000-00006>
7. Levis M, Filippi AR, Fiandra C, de Luca V, Bartoncini S, Vella D et al (2019) Inclusion of heart substructures in the optimization process of volumetric modulated arc therapy techniques may reduce the risk of heart disease in Hodgkin's lymphoma patients. *Radiation Oncol* 138:52–58. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.05.009>
8. NCCN (2021) NCCN guideline Hodgkin lymphoma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. Zugegriffen: 5. März 2021
9. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P et al (2015) Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 372(17):1598–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408648>
10. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T et al (2008) Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol* 19(10):1795–1801. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn376>
11. Skoetz N, Engert A, Eich HT, Schmidberger H et al (2020) S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/>. Zugegriffen: 5. März 2021
12. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A et al (2012) Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 30(9):907–913. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5807>



Moderate Dosisdeeskalation der definitiven Cisplatin-basierten Radiochemotherapie für HPV-positive Oropharynxkarzinompatienten

Ergebnisse der NRG-HN002-Studie

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

Angenommen: 6. Juli 2021 / Online publiziert: 26. Juli 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund und Ziel der Arbeit Die Inzidenz HPV-assoziiierter Oropharynxkarzinome hat in den vergangenen Dekaden deutlich zugenommen, und die Prognose dieser Tumoren ist signifikant besser als die der klassischen, durch Alkohol- und Tabakkonsum induzierten Kopf-Hals-Karzinome. Aufgrund der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der applizierten Radiotherapiedosis und der Häufigkeit höhergradiger radiogener Toxizitäten, insbesondere der strahlenbedingten Dysphagie, wird aktuell in verschiedenen Deeskalationsstudien für HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome untersucht, inwieweit die Radiotherapiedosis ohne Risiko reduziert werden kann. Angesichts der signifikanten kurz- und langfristigen Morbidität der konkomitanten Chemotherapie stellt sich zudem die Frage, inwieweit eine alleinige definitive Radiotherapie (RT) für bestimmte HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome der Cisplatin-basierten Radiochemotherapie (RCT) gleichwertig ist.

Patienten und Methoden In die vorliegende randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie (NRG-HN002) wur-

den zwischen Oktober 2014 und Februar 2017 insgesamt 306 Patienten mit p16-positiven Oropharynxkarzinomen in den Stadien T1-2 N1-2b oder T3 N0-2b (7. TNM-Edition) und minimaler Raucheranamnese (≤ 10 Packungsjahre) eingeschlossen. Sie wurden randomisiert zwischen einer dosisdeeskalierten, aber akzelerierten, definitiven RT mit 60Gy über 5 Wochen und einer ebenfalls dosisdeeskalierten, definitiven RCT mit 60Gy über 6 Wochen und wöchentlichen Applikationen von 40mg/m² Cisplatin. Für beide Arme waren als zu erreichende Endpunkte ein progressionsfreies Überleben (PFS) von $\geq 85\%$ nach 2 Jahren sowie ein 1-Jahres-Wert von ≥ 60 Punkten des MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) als Maß für die auf die Schluckfunktion bezogene Lebensqualität vordefiniert.

Ergebnisse Das 2-Jahres-PFS betrug 90,5 % für die Gruppe mit dosisreduzierter RCT und 87,6 % für die Gruppe mit alleiniger deeskalierter RT, sodass lediglich für den RCT-Arm ein 2-Jahres-PFS von $< 85\%$ ausgeschlossen werden konnte ($p=0,04$), nicht jedoch für den RT-Arm ($p=0,23$). Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren war mit 96,7 % in der RCT-Gruppe und 97,3 % in der RT-Gruppe vergleichbar ($p=0,93$). Ebenso erfüllten bezüglich der auf die Schluckfunktion bezogenen Lebensqualität beide Arme den vorher festgelegten Endpunkt (1-Jahres-MDADI 85,3 in der RCT-Gruppe und 81,8 in der RT-Gruppe). Patienten in der RCT-Gruppe litten unter mehr akuten höhergradigen Nebenwirkungen (Grad 3–4) als Patienten in der RT-Gruppe (79,6 % vs. 52,4 %; $p<0,001$), jedoch waren die Raten an chronischen Toxizitäten vergleichbar (21,3 % vs. 18,1 %; $p=0,56$).

Schlussfolgerung der Autoren Der RCT-Arm mit reduzierter Bestrahlungsdosis erfüllte die beiden vorher festgelegten Endpunkte und wird nun im Rahmen einer Phase-III-Studie

Originalpublikation Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al (2021) Reduced-dose radiation therapy for HPV-associated oropharyngeal carcinoma (NRG Oncology HN002). *J Clin Oncol*. 39(9):956–965. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03128>.

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

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 Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

randomisiert gegen den Therapiestandard (RCT mit 70 Gy) verglichen.

Kommentar

Die vorliegende Studie reiht sich ein in die große Zahl laufender Deeskalationsstudien für HPV-positive Oropharynxkarzinome mit dem Ziel, therapiebedingte Nebenwirkungen zu minimieren, ohne die exzellente Prognose dieser Patienten zu gefährden. Die aktuellen radioonkologischen Deeskalationsansätze untersuchen Reduktionen von Bestrahlungsdosen, Bestrahlungsvolumina und Modifikationen bzw. den Verzicht auf die konkomitante Systemtherapie oder biologisch basierte Patientenselektionen für eine Deeskalation, beispielsweise auf der Basis des Therapieansprechens nach Induktions-Chemotherapie oder der Dynamik der tumorassoziierten Hypoxie in der Bildgebung [1].

Die in der vorliegenden Studie verfolgte Strategie einer Dosisdeeskalation der definitiven RCT um 10 Gy wurde bereits in zwei einarmigen Phase-II-Studien von Chera und Kollegen untersucht [2–4]: In der ersten Phase-II-Studie mit 44 Teilnehmern erhielten Patienten mit HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen (T0-3 N0-2c, 7. TNM-Edition) und minimaler Raucheranamnese (≤ 10 Packungsjahre oder >5 Jahre tabakfrei bei 10–30 Packungsjahren) eine definitive RCT mit 60 Gy und begleitend wöchentlich Cisplatin (30 mg/m^2). Zur Einschätzung des Therapieerfolgs wurden die Patienten nach der Strahlentherapie einer Neck-Dissektion oder einer Biopsie aus dem Primärtumorbereich unterzogen. Hier zeigte sich bei 86 % der Patienten eine histopathologische Komplettremission, was sich nach 3 Jahren in einer lokoregionalen Kontrolle (LRC) von 100 %, einem krebspezifischen Überleben von ebenfalls 100 % und einem Gesamtüberleben (OS) von 95 % niederschlug. In der Folgestudie (NCT02281955) mit 114 Patienten wurde sowohl auf die verpflichtende Neck-Dissektion als auch die Biopsie aus dem Tumorbett verzichtet, aber das Therapieansprechen mit einer FDG-PET/CT-Bildgebung evaluiert. Nach dieser dosisreduzierten RCT mit 60 Gy betrug die 2-Jahres-LRC 95 %, während PFS und OS nach 2 Jahren bei 86 % und 95 % lagen. In beiden Vorläuferstudien war kein Patient längerfristig auf eine PEG-Sonde angewiesen. Anders als in den beiden vorhergehenden einarmigen Studien wurden in der vorliegenden NRG-HN002-Studie konkomitant 40 mg/m^2 statt 30 mg/m^2 Cisplatin appliziert. Damit erhielten die Patienten eine mediane kumulative Cisplatin-Dosis von $238,3 \text{ mg/m}^2$ Cisplatin bei im Median 6 verabreichten Zyklen, sodass die überwiegende Mehrzahl der Patienten eine kumulative Dosis von mindestens 200 mg/m^2 Cisplatin erhielt. Im Unterschied dazu erhielt lediglich die Hälfte (57 von 114) Patienten in der Studie von Chera et al.

6 Zyklen mit je 30 mg/m^2 Cisplatin. Während eine kumulative Cisplatin-Dosis von 200 mg/m^2 im Rahmen einer definitiven RCT für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich im Allgemeinen als wichtige Grenzdosierung für eine ausreichende Effektivität der Chemotherapie akzeptiert ist, konnte diese Dosisgrenze bei Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen, insbesondere im Stadium UICC I–II, nicht beobachtet werden [5].

Betrachtet man das 1-Jahres-MDADI in der NRG-HN002-Studie, fällt auf, dass sowohl die Schluckfunktion als auch die daraus resultierende Lebensqualität deutlich von der moderaten Dosisreduktion der RT im Vergleich mit der Standard-RCT (70 Gy) profitierten. Der prätherapeutische Ausgangswert verschlechterte sich durch die Strahlenbehandlung nur gering [6]. Auch die Hinzunahme der konkomitanten Chemotherapie beeinflusste die Schluckfunktion nicht weiter. Da nur bei 37 Patienten (12,1 %) auf die Bestrahlung der kontralateralen Halsseite verzichtet wurde, kann dieser Faktor wohl nicht die niedrigen Dysphagieraten in dieser Studie erklären. Außerdem wurden die Patienten nach der Ausdehnung der zervikalen Zielvolumina (uni- vs. bilateral) stratifiziert, sodass eine gleichmäßige Verteilung der Risiken in beiden Armen gewährleistet wurde.

Die Tatsache, dass die moderate Akzelerierung im RT-Arm mit 6 Fraktionen pro Woche nicht den Wegfall der simultanen Chemotherapie kompensieren konnte, unterstreicht erneut den hohen Stellenwert einer konkomitanten Cisplatin-Gabe bei der Therapie von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich [7–9]. Beim RT-Arm traten zwei Drittel der lokoregionären Rezidive (10 von 15) in der Primärtumorregion auf, wohingegen dies beim RCT-Arm lediglich in einem der 6 lokoregionären Rezidive der Fall war. Insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Tumoren war der Unterschied zwischen beiden Armen deutlich: Während keiner der Patienten mit T3-Tumor nach RCT ($n=26$) ein lokoregionäres Rezidiv erlitt, kam es bei 5 der 18 T3-Tumorpatienten in der RT-Gruppe zu einem lokoregionären Rückfall. Obgleich ein signifikanter Anteil der Rezidivpatienten mittels Salvage-Operation noch kuriert werden kann, muss die nicht unerhebliche Morbidität von vermehrten Salvage-Maßnahmen bei verminderten LRC-Raten bei den Deeskalationsdebatten berücksichtigt werden. Inwieweit bei Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen zumindest in der postoperativen Situation auf Cisplatin verzichtet werden kann, wird aktuell in der PATHOS-Studie, einer randomisierten Phase-II/III-Studie, untersucht [10].

Bei den Debatten um potenzielle Deeskalationsansätze für HPV-positive Oropharynxkarzinome ist die adäquate Patientenselektion entscheidend. Die NRG-HN002-Studie zeigt hier verhältnismäßig konservative Auswahlkriterien, sodass Patienten mit einer Raucheranamnese von mehr als 10 Packungsjahren oder bilateralen Lymphknotenmetasta-

sen nicht in die Studie eingeschlossen wurden: Insofern beinhaltet die NRG-HN002-Studie ein selektioniertes Niedrigrisiko-Kollektiv (nach den Kriterien der Post-hoc-Analyse der RTOG-0129-Studie [11]), bei dem aber immer noch nach aktuellen Standards eine RCT indiziert war, also keine Patienten mit T1-2 N0. Das unterscheidet die Studie von anderen Deeskalationsstudien, welche großzügigere Einschlusskriterien hatten, beispielsweise den Vorläuferstudien zur Dosisdeeskalation von Chera und Kollegen, bei denen Patienten mit bilateralem zervikalen Lymphknotenbefall (N2c, 7. TNM-Edition) und Patienten mit Raucheranamnese von mehr als 10 Packungsjahren in die Deeskalationsstudie aufgenommen wurden [2].

Auf der Datenbasis der vorliegenden NRG-HN002-Studie rekrutiert aktuell eine Phase-II/III-Folgestudie (NRG-HN005; NCT03952585), bei der 3 Therapiearme in einem randomisierten Setting untersucht werden, nämlich eine Cisplatin-basierte dosisdeeskalierte RCT mit 60 Gy und eine Nivolumab-basierte Radioimmuntherapie mit ebenfalls 60 Gy gegenüber dem Therapiestandard, der Cisplatin-basierten RCT mit 70 Gy. In diese Studie werden Patienten mit T1-2 N1 oder T3 N0-1 (8. TNM Edition, somit äquivalent zu den Einschlusskriterien der NRG-HN002-Studie) HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen und minimalem Nikotinabusus (≤ 10 Packungsjahre) eingeschlossen.

Fazit

Die hier diskutierte, relativ große Phase-II-Studie ergab im moderat dosisdeeskalierten RCT-Arm vielversprechende Resultate, und zwar sowohl bei den onkologischen Endpunkten als auch bei der Verminderung therapieassoziiierter Toxizitäten. Die Ergebnisse lassen jedoch darauf schließen, dass eine zeitgleiche Dosisdeeskalation und der Verzicht auf die konkomitante Chemotherapie in der definitiven Therapiesituation nicht ohne Einbußen der LRC möglich ist, weshalb dieser Ansatz in der folgenden Phase-III-Studie nicht weiterverfolgt wird. Mit Spannung dürfen die Ergebnisse des deeskalierten RCT-Arms in der randomisierten Phase-II/III-Studie (NRG-HN005-Studie) erwartet werden.

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 ursprüng-

lichen 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. Rühle A, Grosu A-L, Nicolay NH (2021) De-escalation strategies of (chemo)radiation for head-and-neck squamous cell cancers—HPV and beyond. *Cancers* 13:2204
2. Chera BS, Amdur RJ, Green R, Shen C, Gupta G, Tan X et al (2019) Phase II trial of de-intensified chemoradiotherapy for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 37:2661–2669
3. Chera BS, Amdur RJ, Tepper J, Qaqish B, Green R, Aumer SL et al (2015) Phase 2 trial of de-intensified chemoradiation therapy for favorable-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93:976–985
4. Chera BS, Amdur RJ, Tepper JE, Tan X, Weiss J, Grilley-Olson JE et al (2018) Mature results of a prospective study of deintensified chemoradiotherapy for low-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 124:2347–2354
5. Oliva M, Huang SH, Xu W, Su J, Hansen AR, Bratman SV et al (2019) Impact of cisplatin dose and smoking pack-years in human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 118:112–120
6. Goepfert RP, Lewin JS, Barrow MP, Gunn GB, Fuller CD, Beadle BM et al (2017) Long-term, prospective performance of the MD anderson dysphagia inventory in “low-intermediate risk” oropharyngeal carcinoma after intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97:700–708
7. 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
8. 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 (DE-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 393:51–60
9. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M et al (2017) Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 18:1221–1237
10. Owadally W, Hurt C, Timmins H, Parsons E, Townsend S, Patterson J et al (2015) PATHOS: a phase II/III trial of risk-stratified, reduced intensity adjuvant treatment in patients undergoing transoral surgery for human papillomavirus (HPV) positive oropharyngeal cancer. *BMC Cancer* 15:602
11. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF et al (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363:24–35