



# Kein Vorteil für die lokale Kontrolle nach Dosisescalation der Strahlentherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom nach einer definitiven Radiochemotherapie: randomisierte Phase-III-Studie ARTDECO

Emmanouil Fokas<sup>1</sup> · Daniel Martin<sup>2</sup> · Claus Rödel<sup>2</sup>

Angenommen: 3. Februar 2022 / Online publiziert: 15. Februar 2022  
© Der/die Autor(en) 2022

**Hintergrund** In der randomisierten, klinischen Phase-III-Studie ARTDECO wurde bei Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom die Rolle der Radiotherapiedosisescalation auf den Primärtumor im Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle nach definitiver Radiochemotherapie (RCT) untersucht.

**Methode** Patient\*innen mit funktionell inoperablem und/oder irresektablem Ösophaguskarzinom wurden eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte in einen Arm mit einer Gesamtdosis von 50,4 Gy/1,8 Gy auf den Primärtumor oder alternativ einer Dosisescalation bis zu einer Gesamtdosis von 61,6 Gy/2,2 Gy. Die regionären Lymphknoten wurden in beiden Gruppen mit 50,4 Gy/1,8 Gy bestrahlt. Die simultane Chemotherapie bestand in beiden Armen aus Carboplatin (AUC2) und Paclitaxel (50 mg/m<sup>2</sup>) einmal wöchentlich über 6 Wochen. Der primäre Endpunkt war das lokale progressionsfreie Überleben (LPFS).

**Ergebnisse** Von September 2012 bis Juni 2018 wurden 260 Patient\*innen eingeschlossen; 61 % hatten ein Plattenepithelkarzinom, 39 % ein Adenokarzinom. Eine vollständige Strahlenbehandlung (RT) erhielten insgesamt 94 % der Patient\*innen, bei 85 % konnten mindestens 5 Chemothera-

piezyklen verabreicht werden. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten betrug das lokale progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren 70 % in der Standarddosisgruppe gegenüber 73 % in der Dosisescalationsgruppe (Unterschied nicht signifikant). Das LPFS erreichte bei Plattenepithelkarzinomen 75 % bzw. 79 %, und bei Adenokarzinomen 61 % bzw. 61 % nach 3 Jahren (Unterschiede nicht signifikant). Das lokoregionäre progressionsfreie Überleben betrug nach 3 Jahren 52 % im Arm mit der Standarddosis und 59 % in der Dosisescalationsgruppe ( $p=0,08$ ). Die Grad-4- und -5-Akuttoxizität erreichte 12 % bzw. 5 % im Standarddosisarm gegenüber 14 % bzw. 10 % im Dosisescalationsarm ( $p=0,15$ ).

**Schlussfolgerung der Autoren** Bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom, die mit einer definitiven Radiochemotherapie behandelt wurden, führte eine Dosisescalation auf 61,6 Gy zu keiner signifikanten Verbesserung der lokalen Kontrolle im Vergleich zu 50,4 Gy. Der fehlende Nutzen der Dosisescalation wurde für beide Histologien beobachtet.

## Kommentar

Verschiedene Dosierungsschemata wurden für die definitive RCT von Ösophaguskarzinomen untersucht [1]. Historisch zeigte die RTOG-85-01-Studie signifikant verbesserte Gesamtüberlebensraten nach RCT mit 50 Gy/2 Gy im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (RT) mit 64 Gy/2 Gy [2]. Die lokoregionäre Rezidivrate/Progressionsrate betrug hierbei allerdings 47 %. Die hohe Rate an Lokalrezidiven/Progressionen nach definitiver RCT bis 50 Gy ließ vermuten, dass höhere Bestrahlungsdosen die lokale Kontrolle potenziell weiter verbessern würden. Dies führte zur INT-0123-Phase-III-Studie, bei der Patient\*innen eine RCT ent-

**Originalpublikation** Hulshof M, Geijsen ED, Rozema T et al (2021) Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol* 39(25):2816–2824. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03697>.

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

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/M., Deutschland

<sup>2</sup> Frankfurt/M., Deutschland

weder mit 50,4 Gy/1,8 Gy oder mit 64,8 Gy/1,8 Gy erhielten [3]. Auch in dieser Studie zeigte sich kein Unterschied zur lokalen/lokoregionären Tumorkontrolle oder dem Überleben in beiden Armen. Obwohl in der Hochdosisgruppe 11 behandlungsbedingte Todesfälle auftraten, verglichen mit zwei in der Standarddosisgruppe, traten 7 der 11 Todesfälle bei Patient\*innen auf, die 50,4 Gy oder weniger erhalten hatten. Relativierend darf aber bemerkt werden, dass die INT-0123-Studie vor der Einführung moderner Strahlentherapietechniken durchgeführt wurde, was die hohen Letalitätsraten zumindest zum Teil erklärt.

In der hier kommentierten, randomisierten Phase-III-Studie ARTDECO wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten der primäre Endpunkt des lokal progressionsfreien Überlebens (LPFS) nach einer Dosisescalation der Strahlentherapie von 50,4 Gy auf 61,6 Gy auf den Primärtumor nicht signifikant verbessert [4]. Einige Aspekte der Studie sind deshalb hier erwähnenswert. In der ARTDECO-Studie waren die Staging- und Strahlentherapietechniken auf dem neuesten Stand. Das Fehlen eines Vorteils in Bezug auf die lokale Kontrolle nach einer Dosisescalation über 50,4 Gy hinaus ist daher bemerkenswert. Obwohl in der Dosisescalationsgruppe ein leichter Anstieg der toxisitätsbedingten Todesfälle beobachtet wurde, erklärt dies nicht die fehlende Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle. Die niedriger dosierten Bestrahlungsvolumina deckten die regionalen Lymphknoten im Vergleich zu dem in der CROSS-Studie verwendeten Bestrahlungsprotokoll adäquat ab.

Anders als beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom [5] wird bei Patient\*innen mit Ösophaguskarzinom nach wie vor eine Bestrahlung der elektiven Lymphknoten empfohlen, auch wenn im Rahmen des Stagings eine FDG-PET/CT durchgeführt wurde. Es gibt aber zunehmend Hinweise darauf, dass die elektive Bestrahlung von Lymphknoten die Immunantwort gegen den Tumor beeinträchtigen könnte [6–8], obwohl zur Erhärtung dieser Vermutung weitere Studien erforderlich sind. Darüber hinaus wurde die Studie kritisiert, weil ihre statistische Teststärke („Power“) für den primären Endpunkt das notwendige Maß unterschritt („underpowered“), was die Zuverlässigkeit der Ergebnisse beeinträchtigen könnte [9].

## Fazit

Die Verbesserung der lokalen Kontrolle ist nach wie vor ein wichtiges Ziel bei der Behandlung von Ösophaguskarzinomen. Die Evidenz aus den Studienergebnissen von RTOG 85-01, INT 0123 und nun auch ARTDECO spricht beim fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom für eine erforderliche Gesamtdosis von 50,4 Gy in 28 Fraktionen als Standarddosis, wenn die Patient\*innen mit einer definitiven

RCT behandelt werden. Die Ergebnisse der noch laufenden Dosisescalationsstudien (ClinicalTrials.gov-Identifikator: NCT01348217, NCT02741856 und NCT02556762) stehen noch aus und werden weitere randomisierte Daten zur Frage der RT-Dosisescalation beim Ösophaguskarzinom liefern.

*Emmanouil Fokas, Daniel Martin, Claus Rödel, Frankfurt/M.*

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

**Interessenkonflikt** E. Fokas, D. Martin und C. Rödel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

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

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

## Literatur

1. Shah MA, Kennedy EB, Catenacci DV, Deighton DC, Goodman KA, Malhotra NK, Willett C, Stiles B, Sharma P, Tang L, Wijnhoven BPL, Hofstetter WL (2020) Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 38(23):2677–2694. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00866>
2. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr., Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL (1999) Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 281(17):1623–1627. <https://doi.org/10.1001/jama.281.17.1623>
3. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP (2002) INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 20(5):1167–1174. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.5.1167>
4. Hulshof M, Geijsen ED, Rozema T, Oppedijk V, Buijssen J, Neelis KJ, Nuyttens J, van der Sangen MJC, Jeene PM, Reinders JG, van Berge Henegouwen MI, Thano A, van Hooft JE, van Laarhoven HWM, van der Gaast A (2021) Randomized study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer (ARTDECO study). *J Clin Oncol* 39(25):2816–2824. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03697>
5. Nestle U, Schimek-Jasch T, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Mix M, Kusters A, Tosch M, Hehr T, Eschmann SM, Bultel YP, Hass P, Fleckenstein J, Thieme A, Stockinger M, Dieckmann K, Miede-

- rer M, Holl G, Rischke HC, Gkika E, Adebahr S, König J, Grosu AL, group PE-Ps (2020) Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 21(4):581–592. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30013-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30013-9)
6. Marciscano AE, Ghasemzadeh A, Nirschl TR, Theodoros D, Kochel CM, Francica BJ, Muromyama Y, Anders RA, Sharabi AB, Velarde E, Mao W, Chaudhary KR, Chaimowitz MG, Wong J, Selby MJ, Thudium KB, Korman AJ, Ulmert D, Thorek DLJ, DeWeese TL, Drake CG (2018) Elective nodal irradiation attenuates the combinatorial efficacy of stereotactic radiation therapy and immunotherapy. *Clin Cancer Res* 24(20):5058–5071. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3427>
7. Buchwald ZS, Nasti TH, Lee J, Eberhardt CS, Wieland A, Im SJ, Lawson D, Curran W, Ahmed R, Khan MK (2020) Tumor-draining lymph node is important for a robust abscopal effect stimulated by radiotherapy. *J Immunother Cancer*. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000867>
8. Qian JM, Schoenfeld JD (2020) Radiotherapy and immunotherapy for head and neck cancer: current evidence and challenges. *Front Oncol* 10:608772. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.608772>
9. Pottgen C, Nestle U, Hocht S, Stuschke M (2021) Interactions between dose and volume in chemoradiotherapy of esophageal cancer. *J Clin Oncol* 39(34):3880–3881. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01579>



# Deeskalation der adjuvanten Radiotherapie nach transoraler Resektion HPV-positiver Oropharynxkarzinome: Ergebnisse der E3311-Studie

Alexander Rühle<sup>1,2</sup> · Nils H. Nicolay<sup>1,2</sup>

Angenommen: 3. Februar 2022 / Online publiziert: 8. Februar 2022  
© Der/die Autor(en) 2022

**Hintergrund und Ziel der Studie** Patienten mit HPV (Humanen Papillomavirus)-assoziierten Oropharynxkarzinomen weisen signifikant höhere Überlebensraten auf als Patienten mit anderen, HPV-negativen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. Aufgrund der guten Prognose einerseits und der andererseits häufig die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigenden chronischen Toxizitäten prüfen derzeit zahlreiche Studien mögliche Deeskalationsstrategien mit dem Ziel, Nebenwirkungen der Radiotherapie (RT) zu reduzieren, ohne die guten onkologischen Ergebnisse dieser Patienten zu verschlechtern. In der hier diskutierten E3311-Studie wurden onkologische Effektivität und Toxizitäten einer transoralen Resektion (TOS) plus „neck dissection“ (ND) und einer risikoadaptierten dosisdeeskalierten postoperativen Radio(chemo)therapie (R[C]T) untersucht.

**Patienten und Methoden** Insgesamt 519 Patienten mit p16-positiven Oropharynxkarzinomen wurden in die randomisierte Phase-II-Studie eingeschlossen, von denen 495 eine TOS des Primärtumors mit ND erhielten. In Abhängigkeit der postoperativen Risikofaktoren wurden anschließend 445 Patienten den folgenden 4 Behandlungsrmen zugeteilt: Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko (T1–2-Tumoren mit negativen Resektionsrändern [ $>3$  mm] und limitierter lymphogener Metastasierung [N0–1, 7. AJCC-Edi-

tion] ohne Kapseldurchbruch) erhielten keine postoperative Therapie (*Arm A*). Patienten mit intermediärem Risiko (T1–2-Tumoren mit a. geringem Sicherheitsabstand [ $<3$  mm] oder b. lediglich minimalem Kapseldurchbruch [ $\leq 1$  mm] oder c.  $\leq 4$  Lymphknotenmetastasen oder d. perineuraler/lymphovaskulärer Invasion) wurden zwischen einer deeskalierten adjuvanten RT mit 50 Gy (*Arm B*) oder der Standardtherapie mit 60 Gy (*Arm C*) randomisiert. Dabei wurde bei der Randomisierung anhand des Raucherstatus ( $\leq 10$  vs.  $>10$  Packungsjahre) stratifiziert. Patienten mit histopathologischen Hochrisikofaktoren (positiver Resektionsrand, Kapseldurchbruch  $>1$  mm und/oder  $\geq 5$  tumorbefallene Lymphknoten) wurden einer postoperativen RCT mit 66 Gy und konkomitanten wöchentlichen Cisplatingaben ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) zugeführt (*Arm D*).

**Ergebnisse** Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 35,2 Monaten betrug das progressionsfreie Überleben (PFS) nach 2 Jahren bei den 359 evaluierbaren Patienten 96,9 % in Arm A, 94,9 % in Arm B, 96,0 % in Arm C und 90,7 % in Arm D. Die untere Grenze des 90 %-Konfidenzintervalls für das 2-Jahres-PFS im Arm B lag bei 91,3 % und erfüllte damit den vorher festgelegten Endpunkt von  $\geq 85$  %. Die Rate an Grad 3–5-Toxizitäten war in Arm B signifikant geringer als in Arm C (14 % vs. 24 %,  $p=0,030$ ). Die mittels MDADI (MD Anderson Dysphagia Index) und FACT-HN („functional assessment of cancer therapy-head and neck“) quantifizierte Schluckfähigkeit war in Arm D signifikant schlechter als in den Armen B und C. Und gemessen am 6-Monats-FACT-HN erholte sich die Schluckfähigkeit im deeskalierten Therapiearm B besser als in Arm C.

**Originalpublikation** Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS et al (2021) Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16+ Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). J Clin Oncol JCO 2101752. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01752>.

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

<sup>1</sup> Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Robert-Koch-Str. 3, Freiburg, Deutschland

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

**Schlussfolgerung der Autoren** Bei Patienten mit p16-positiven Oropharynxkarzinomen resultierte eine TOS mit ND und risikoadaptierter postoperativer R(C)T in sehr guten onkologischen Ergebnissen mit signifikanter Verbesserung der Schluckfunktion durch eine Reduktion der adjuvanten Bestrahlungsdosis. Angesichts der hohen onkologischen Ef-

ektivität und der geringen Toxizitätsraten des deeskalierten Behandlungsarms für Patienten mit intermediärem Risiko soll dieser Arm nun in einer Phase-III-Studie gegen eine definitive Standard-RCT getestet werden.

## Kommentar

Die hier diskutierte ECOG-ACRIN-E3311-Studie markiert einen weiteren vielversprechenden Schritt der Therapie-deeskalation bei Patienten mit HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen. Während viele der bisher publizierten Studien, beispielsweise die drei randomisierten Studien zum Ersatz von Cisplatin durch Cetuximab (De-ESCALaTE HPV, RTOG 1016 und TROG 12.01), oder die beiden Dosisdeeskalationsstudien HN002 und 30-ROC Patienten mit definitiver RCT einschlossen [1], untersucht die vorliegende E3311-Studie die risikoadaptierte Dosisdeeskalation für die postoperative RT nach TOS. Aufgrund der hohen Patientenzahl sowie des multizentrischen Designs mit qualitätsgesicherter TOS ist die E3311-Studie neben der MC1273-Phase-II-Studie und der bisher nur als Konferenzbeitrag veröffentlichten Phase-III-Folgestudie MC1675 (Deeskalation der adjuvanten RT-Dosis auf 30 bzw. 36 Gy mit Einzeldosen von 1,5 bzw. 1,8 Gy zweimal täglich mit konkomitanter docetaxelbasierter Chemotherapie) eine der wichtigsten bisher vorliegenden Studien zur Therapie-deeskalation in der postoperativen Situation [2].

Beeindruckend in dieser multizentrischen TOS-Studie ist die hohe chirurgische Qualität: Insbesondere die Rate an R1-Resektionen (4,0 % in der finalen Qualitätsauswertung) ist deutlich geringer als in anderen Konkurrenzstudien oder Datenbanken. In den beiden prospektiven ORATOR-Studien, bei denen die robotergestützte TOS plus risikoadaptierte Adjuvanz mit einer definitiven RT verglichen wurde, lagen die Raten an inkompletten Resektionen bei 12 % (ORATOR) bzw. 8 % (ORATOR 2; [3, 4]). Eine aktuelle Auswertung der amerikanischen National Cancer Data Base (NCDB) zeigte sogar bei HPV-positiven pT1–2-Oropharynxkarzinomen positive Resektionsränder in fast einem Viertel der Fälle (23,4 %; [5]). Diese Daten werfen daher die Frage auf, inwieweit die Qualitätsvoraussetzungen der E3311-Studie auf die klinische Routineversorgung der Patienten zu übertragen sind. Die Häufigkeit von höhergradigen oropharyngealen Blutungen in der E3311-Studie (Grad 3–4: 5,9 %, Grad 3–5: 6,1 %) ist hingegen vergleichbar mit denen der beiden ORATOR-Studien: So betrug die Rate an höhergradigen (Grad 3–5) postoperativen oropharyngealen Blutungen in der initialen ORATOR-Studie 5,9 % und in der ORATOR-2-Studie 6,4 % [3, 4]. Anders jedoch als in den beiden ORATOR-Studien, bei denen es jeweils bei 3 % der Patienten zu letalen Blutungen kam, traten solche fatalen Ereignisse in der E3311-Studie nur sehr selten auf

(0,2 %). Die im Amendment der E3311-Studie sehr empfohlene perioperative Gefäßligatur wird in diesem Zusammenhang vermutlich zu geringeren letalen Blutungsereignissen beigetragen haben. Die aktuell rekrutierende Phase-II/III-PATHOS-Studie (NCT02215265) zu TOS und risikoadaptierter postoperativer R(C)T wird mit der angestrebten Zahl von 1100 Patienten hoffentlich dazu beitragen, die Diskrepanzen hinsichtlich der chirurgischen Qualität zwischen der E3311-Studie und den ORATOR-Studien zu klären [6]. Auf jeden Fall bleibt angesichts der sehr guten Ergebnisse der E3311-Studie festzuhalten, dass Patienten mit Oropharynxkarzinomen, welche eine Resektion präferieren, von einer Behandlung in Zentren mit qualitätsgesicherter operativer Technik und hohen Fallzahlen profitieren [7].

Korrespondierend zu der in dieser Studie angewandten Unterscheidung zwischen limitiertem extranodalem Tumorstadium (mikroskopischer Kapseldurchbruch  $\leq 1$  mm) und ausgeprägtem Kapseldurchbruch (makroskopischer Kapseldurchbruch  $> 1$  mm) konnten Bauer et al. zeigen, dass HPV-positive Oropharynxkarzinompatienten mit Kapseldurchbruch  $> 1$  mm ein schlechteres Gesamtüberleben aufwiesen als Patienten mit lediglich mikroskopischem Kapseldurchbruch [8]. Internationale Empfehlungen zur histopathologischen Befundung von Lymphknotenmetastasen im Kopf-Hals-Bereich haben 2 mm als Grenzwert zwischen mikroskopischem und makroskopischem Kapseldurchbruch angegeben [9]. Es bleibt jedoch abzuwarten, inwieweit dieser Parameter in Zukunft zur Therapieentscheidung herangezogen wird; andere Studien zur Therapie-deeskalation in der Adjuvanz wie beispielsweise die DELPHI-, MC1273-, MC1675- und PATHOS-Studie führen eine solche Unterscheidung bei Kapseldurchbruch nicht durch.

Eine zentrale prognostische Determinante für Patienten mit HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen ist der Raucherstatus. In der Post-hoc-Analyse der RTOG-0129-Studie zeigte sich nämlich, dass neben dem HPV-Status auch das Ausmaß des Nikotinabusus, ausgedrückt in Zigarettenpackungsjahren, einen wesentlichen Risikofaktor darstellt: So wiesen Ang und Kollegen darauf hin, dass Patienten mit  $> 10$  Packungsjahren und ausgeprägterem Nodalbefall ( $\geq N2b$ , 7. AJCC-Edition) trotz HPV-positiver Histologie nicht mehr zur Niedrigrisikogruppe gezählt werden dürfen [10]. Die Diskrepanz zwischen der RTOG-0129-Studie, in der Patienten eine definitive RCT erhielten, und der vorliegenden E3311-Studie scheint darauf hinzudeuten, dass die Anzahl der Packungsjahre möglicherweise eine weniger starke prognostische Rolle bei einem primär chirurgischen Ansatz aufweist. Folgerichtig wurden daher auch in der MC1675-Studie (NCT02908477), einer chirurgischen Phase-III-Studie mit TOS und deeskalierter postoperativer Therapie, Patienten unabhängig vom Nikotinstatus eingeschlossen, wohingegen in der HN002-Studie, einer Phase-



II-Studie zur Deeskalation der definitiven R(C)T, lediglich Patienten mit  $\leq 10$  Packungsjahren berücksichtigt wurden [11].

Erwähnenswert an dieser Studie ist die Tatsache, dass von den 445 auf die vier Behandlungsarme verteilten Patienten immerhin 138 Patienten, also fast ein Drittel (31 %), eine additive RCT benötigten und somit im Endeffekt trotz kleinen Primärtumors eine trimodale Therapie erhielten. In lediglich einem von 10 Fällen in Arm D war diese RCT wegen einer R1-Resektion erforderlich, wohingegen in der überwiegenden Mehrzahl (83,2 %) ein Lymphknotenkapseldurchbruch  $>1$  mm vorlag und der Grund für eine postoperative RCT war. In Anbetracht der signifikant höheren Toxizitätsrate in Arm D, sowohl was die von Behandlern angegebenen CTCAE-Gradierung anbelangt (Grad-3–5-Toxizitäten: 14 % in Arm B vs. 24 % in Arm C vs. 60 % in Arm D) als auch die von Patienten berichtete Schluckfunktion (1-Jahres-MDADI: 79,1 in Arm B vs. 78,8 in Arm C vs. 73,3 in Arm D), muss dieser Aspekt in den aktuellen Deeskalationsdebatten weiterhin kritisch angemerkt werden. Verglichen damit erscheinen die onkologischen und toxizitätsbezogenen Endpunkte der HN002-Studie, einer randomisierten Phase-II-Studie zwischen einer dosisdeeskalierten definitiven RT mit 60 Gy und einer ebenfalls dosisdeeskalierten definitiven RCT mit 60 Gy bei HPV-positiven Oropharynxkarzinompatienten, vergleichbar bzw. was die Schluckfunktion anbelangt tendenziell überlegen: Das 2-Jahres-PFS im dosisdeeskalierten RCT-Arm der HN002-Studie lag bei 90,5 % und der 1-Jahres-MDADI bei 85,3 [11]. Auch die Daten der randomisierten ORATOR-Studie zeigten bei allen diskutierten Limitationen bereits eine bessere auf die Schluckfunktion bezogene Lebensqualität im RCT-Arm verglichen mit dem TOS-Arm (1-Jahres-MDADI 86,9 vs. 80,1,  $p=0,042$ ), obgleich dieser Unterschied nicht die Grenze zur klinischen Relevanz überschritt. Ob bei Hochrisikopatienten die konkomitante Chemotherapie in der Adjuvantz weggelassen werden kann, wird erst die PATHOS-Studie klären können. Die Rekrutierung dieser Studie wird jedoch voraussichtlich erst 2026 abgeschlossen sein. Bildgebende Verfahren, welche einen Lymphknotenkapseldurchbruch mit hoher Sensitivität und Spezifität voraussagen, wären eine vielversprechende Möglichkeit, solche Patienten in Zukunft tendenziell eher einer bimodalen (deeskalierten) Therapie (z. B. cisplatinbasierte definitive RCT mit 60 Gy analog HN002) zuzuführen. Zusammengefasst bleibt zum aktuellen Zeitpunkt das nicht unerhebliche Risiko von trimodalen Therapien im Falle eines TOS-basierten Deeskalationsansatzes, welcher im Vergleich zur auf 60 Gy deeskalierten bimodalen definitiven RCT eine Therapieeskalation darstellt. Auch die vorhandenen Daten zum „decision regret“ von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen legen nahe, dass Patienten nach trimodalen Therapien signifikant häufiger die durchgeführte Therapieentscheidung

bereuen als Patienten mit uni- oder bimodalen Therapien [12].

Obgleich den Autoren zum Gelingen dieser multizentrischen Phase-II-Studie und der hohen TOS-Qualität zu gratulieren ist, müssen die noch nicht ausreichend lange Nachbeobachtungszeit von im Median knapp 3 Jahren (HPV-positive Oropharynxkarzinompatienten zeigen nämlich häufiger als HPV-negative Kopf-Hals-Patienten im weiteren Verlauf noch lokoregionäre und vor allem distante Spätrezidive) sowie die Tatsache, dass lediglich der p16-Status als Surrogatparameter für den HPV-Status herangezogen wurde, als weitere Kritikpunkte benannt werden.

Zuletzt soll noch kurz auf den Umstand hingewiesen werden, dass bei ungefähr einem Viertel der Patienten mit intermediärem Rezidivrisiko (26 % in Arm B und 19 % in Arm C) auf die Bestrahlung der Primärtumorregion verzichtet wurde. Ein solches Vorgehen bei ausreichend weit im Gesunden resezierten HPV-positiven pT1–2-Oropharynxkarzinomen wurde beispielsweise auch in der AVOID-Studie, einer prospektiven Phase-II-Studie, und in einer monozentrischen retrospektiven Studie mit guten Ergebnissen beschrieben [13, 14]: Während in der AVOID-Studie lediglich bei einem der 60 eingeschlossenen Patienten ein Lokalrezidiv festgestellt wurde, trat in der retrospektiven Studie von Dhere et al. kein einziges lokoregionäres Rezidiv bei 59 Patienten auf.

## Fazit

Erstmals konnte in einer großen multizentrischen Studie gezeigt werden, dass eine primäre TOS mit anschließender risikoadaptierter deeskalierender R(C)T zu sehr guten onkologischen Ergebnissen bei Patienten mit HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen führt. Die Daten der Studie legen nahe, dass eine postoperative RT mit 50 statt mit 60 Gy bei intermediärem Rezidivrisiko zur lokoregionalen Tumorkontrolle ausreicht. Ob die hier geforderte chirurgische Qualität, mitverantwortlich für die herausragenden Ergebnisse der Studie, allerdings auf die breite „reale“ Welt flächendeckend übertragen werden kann, darf heute noch bezweifelt werden. Und die Notwendigkeit von trimodalen Therapien für beinahe ein Drittel der Studienkohorte zeigt auch, dass die optimale Deeskalationsstrategie bei den Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen noch nicht entschieden ist. Die von den Autoren geplante Phase-III-Studie zum Vergleich des auf 50 Gy deeskalierten TOS-Arms mit einer definitiven Standard-RCT ist daher sehr zu begrüßen.

Inwieweit Hochrisikopatienten nach einer Resektion auf die additive RCT verzichten dürfen und stattdessen nur mit einer alleinigen postoperativen RT behandelt werden können, wird hoffentlich in einigen Jahren durch die PATHOS-

Studie beantwortet werden. Bis zum Vorliegen von positiven Phase-III-Daten sollte eine Deeskalation weiterhin nur im Rahmen von prospektiven Studien erfolgen.

Alexander Rühle und Nils H. Nicolay, Freiburg

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

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

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

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

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

## Literatur

- 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
- Ma DJ, Price KA, Moore EJ, Patel SH, Hinni ML, Garcia JJ et al (2019) Phase II evaluation of aggressive dose de-escalation for adjuvant chemoradiotherapy in human Papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 37:1909–1918
- Nichols AC, Theurer J, Prisman E, Read N, Berthelet E, Tran E et al (2019) Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol* 20:1349–1359
- Palma DA, Prisman E, Berthelet E, Tran E, Hamilton SN, Wu J et al (2021) A randomized trial of radiotherapy vs. trans-oral surgery for treatment de-escalation in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 111:1324–1325
- Zhan KY, Puram SV, Li MM, Silverman DA, Agrawal AA, Ozer E et al (2020) National treatment trends in human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 126:1295–1305
- 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
- Ferris RL, Flamand Y, Holsinger FC, Weinstein GS, Quon H, Mehra R et al (2020) A novel surgeon credentialing and quality assurance process using transoral surgery for oropharyngeal cancer in ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial E3311. *Oral Oncol* 110:104797
- Bauer E, Mazul A, Chernock R, Rich J, Jackson RS, Paniello R et al (2020) Extranodal extension is a strong prognosticator in HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 130:939–945
- Bullock MJ, Beitler JJ, Carlson DL, Fonseca I, Hunt JL, Katabi N et al (2019) Data set for the reporting of nodal excisions and neck dissection specimens for head and neck tumors: explanations and recommendations of the guidelines from the international collaboration on cancer reporting. *Arch Pathol Lab Med* 143:452–462
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF et al (2010) Human Papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363:24–35
- Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, Waldron JN, Gillison ML, Xia P et al (2021) Reduced-dose radiation therapy for HPV-associated oropharyngeal carcinoma (NRG oncology HN002). *J Clin Oncol* 2021:Jco2003128
- Winston MJ, D'Souza G, Faraji F, Troy T, Koch WM, Gourin CG et al (2019) Priorities, concerns, and regret among patients with head and neck cancer. *Cancer* 125:1281–1289
- Swisher-McClure S, Lukens JN, Aggarwal C, Ahn P, Basu D, Bauml JM et al (2020) A phase 2 trial of alternative volumes of oropharyngeal irradiation for de-intensification (AVOID): omission of the resected primary tumor bed after transoral robotic surgery for human Papilloma virus-related squamous cell carcinoma of the Oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 106:725–732
- Dhere VR, Escott CE, Tian S, Switchenko JM, Bell JP, Stokes WA et al (2021) The omission of intentional primary site radiation following transoral robotic surgery in 59 patients: no local-regional failures. *Head Neck* 44(2):382–390. <https://doi.org/10.1002/hed.26928>



# Genomische Klassifizierung und Überleben von Patienten mit Rhabdomyosarkom: Bericht eines internationalen Konsortiums

Monika Sparber-Sauer<sup>1,2</sup>

Angenommen: 3. Februar 2022 / Online publiziert: 1. März 2022  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

**Hintergrund** Das Rhabdomyosarkom (RMS) ist das häufigste Weichteilsarkom im Kindesalter [1]. Trotz aggressiver Therapie ist die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit metastasierter oder rezidivierender Erkrankung nach wie vor schlecht, und neben dem PAX-FOXO1-Fusionsstatus gibt es bisher keine genomischen Marker für die Risikoabschätzung. Shern et al. stellen nun eine internationale Studie zur Bestimmung der Häufigkeit von Treibermutationen („driver mutations“) und deren Zusammenhang mit dem Überleben vor.

**Patienten und Methoden** Tumorproben von Patienten, die an Studien der Children’s Oncology Group teilgenommen haben (1998–2017), und Patienten aus dem Vereinigten Königreich, die an Studien zu malignen mesenchymalen Tumoren und der europäischen Studie RMS-2005 (Zeitraum 1995–2016) teilgenommen haben, wurden einer Custom-capture-Sequenzierung unterzogen. Mutationen, Indels, Gendeletionen und Amplifikationen wurden identifiziert und eine Überlebensanalyse durchgeführt.

**Ergebnisse** Die DNA von 641 Patienten war für die Analyse geeignet. Im Median wurde eine Mutation pro Tumor gefunden. In sogenannten FOXO1-Fusions-negativen Fällen (Patienten mit histologischem Nachweis eines RMS, aber

Fehlen einer PAX-FOXO1-Fusion) wurde in über 50 % der Fälle eine Mutation eines Mitglieds des RAS-Signalwegs gefunden, und bei 21 % wurde keine mutmaßliche Treibermutation identifiziert. BCOR- (15 %), NF1- (15 %) und TP53-Mutationen (13 %) wurden mit einer höheren Inzidenz als bisher berichtet gefunden. TP53-Mutationen waren mit einem schlechteren Überleben assoziiert bei fusionsnegativen und FOXO1-Fusions-positiven Fällen. Interessanterweise überwogen Mutationen in RAS-Isoformen bei Kindern im Alter von <1 Jahr (64 % der Fälle). Die Mutation von MYOD1 war mit histologischen Mustern verbunden, welche bisher nicht beschrieben worden waren, höherem Alter, einer primären Lokalisation im Kopf- und Halsbereich und einem schlechten Überleben. Schließlich stellten die Autoren eine durchsuchbare Datenbank (ClinOmics) zur Verfügung, die alle genomischen Varianten und klinischen Anmerkungen einschließlich der Überlebensdaten enthält.

**Schlussfolgerung der Autoren** Diese bisher umfangreichste genomische Charakterisierung von Rhabdomyosarkomen liefert prognostische genetische Merkmale, die die Risikostratifizierung neu definieren und in zukünftigen Studien beachtet werden sollten.

## Kommentar

Mit der Entwicklung multimodaler Chemotherapieregime haben sich die rezidivfreien Überlebensraten bei Patienten mit lokalisiertem Rhabdomyosarkom auf 70–80 % verbessert, wenn auch mit erheblicher einhergehender Toxizität [2]. Leider ist die 5-Jahres-Überlebensrate bei metastasierter Erkrankung trotz immer aggressiverer Therapie weiterhin schlecht [3, 4].

Eine wichtige Rolle bei der Entwicklung neuer Strategien spielen kooperative klinische Studiengruppen in Europa und Nordamerika. Sie haben die Therapie für Kinder mit RMS optimiert, indem sie die Komplexität der Behandlung mit bekannten prognostischen Faktoren wie Lokalisation,

---

**Originalpublikation** Shern JF, Selve J, Izquierdo E et al (2021) Genomic Classification and Clinical Outcome in Rhabdomyosarcoma: A Report from an International Consortium. *JCO* 39:2859–2871.

---

✉ PD Dr. med. Monika Sparber-Sauer  
M.Sparber-Sauer@klinikum-stuttgart.de

<sup>1</sup> Pädiatrie 5 (Hämatologie, Onkologie, Immunologie), Cooperative Weichteilsarkom-Studiengruppe, Stuttgart Cancer Center, Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin, Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart gKAöR, Olgahospital, Stuttgart, Deutschland

<sup>2</sup> Medizinische Fakultät, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland



Stadium und pathologischem Subtyp in Einklang brachten. In einer Reihe von multizentrischen klinischen Studien auf beiden Seiten des Atlantiks wurde die Rolle von Strahlentherapie, Operation und Chemotherapie in verschiedenen Risikogruppen untersucht. Je nach histologischem Erscheinungsbild wurden bisher zwei Hauptformen des RMS unterschieden: der embryonale (der etwa 80 % aller RMS ausmacht) und der alveoläre Subtyp (15–20 % der RMS). Dabei zeigte sich, dass die Subtypen des RMS einen Einfluss auf das Überleben haben [5]. 1995 einigten sich Pathologen der verschiedenen kooperativen Gruppen auf eine neue Klassifizierung, die prognostisch bedeutsame und reproduzierbare Subtypen identifizierte [6]. Es wurden drei Hauptklassen identifiziert: Überdurchschnittliche Prognose: einschließlich botryoides RMS und spindelzelliges oder leiomyomatöses RMS. Mittlere Prognose: vertreten durch embryonales RMS (ERMS). Schlechte Prognose: Dazu gehören das alveoläre RMS (ARMS) und seine Variante, das solide alveoläre RMS [7, 8].

Die Therapiezuweisung in nordamerikanischen und europäischen Studien basierte bisher auf klinisch-pathologischen Merkmalen: Histologie (alveoläres vs. nichtalveoläres RMS), postoperatives Stadium (gemäß IRS-Gruppierung I–III), Tumorlokalisation, Lymphknotenbefall, die anfängliche Tumorgröße und das Alter der Patienten. Molekulare oder genetische Marker wurden bisher nicht berücksichtigt. Kürzlich erfolgte die Einbeziehung des FOXO1-Fusionsstatus durch die Children's Oncology Group (COG) und die European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG; [9–11]). Obwohl die klinischen Merkmale eine sinnvolle Stratifizierung der Patienten in breit gefächerte Behandlungskohorten ermöglichen, erschwert die prognostische Ungenauigkeit die Bemühungen um eine erfolgreiche Eskalation oder Deeskalation der Therapie. Besonders problematisch ist die COG-Kategorie des intermediären Risikos, definiert als lokalisiertes FOXO1-Fusions-positives (FP) RMS und lokalisiertes, unvollständig reseziertes (klinische Gruppe III) FOXO1-Fusions-negatives (FN) RMS, das von einer ungünstigen anatomischen Stelle ausgeht. Diese Kategorie umfasst etwa 50 % der Fälle und weist ein heterogenes klinisches Ergebnis auf [5, 9, 12]. In Europa spricht man hier von der „high-risk group“ der Patienten mit RMS [13–15].

Um RMS genetisch zu klassifizieren und die Risikostratifizierung zu verfeinern, haben die Autoren der hier vorgestellten Arbeit eine internationale Kooperationsgruppe gebildet und eine standardisierte Sequenzierung einer großen Kohorte klinisch annotierter Fälle durchgeführt. Die insgesamt beobachtete Genmutationshäufigkeit stimmt mit früheren Sequenzierungsstudien überein [16, 17], mit der bemerkenswerten Ausnahme einer erhöhten Häufigkeit der Tumorsuppressorgene TP53, NF1 und BCOR. Interessant

sind die etwa 20 % der FN-Tumoren, die keine Treibermutation eines Kandidatengens aufweisen.

Die Entdeckung, dass FN-Tumoren häufig durch die Veränderung mehrerer koexistierender Mutationen angetrieben werden, bestätigt frühere Arbeiten, die gezeigt haben, dass FN-Tumoren aus mehreren Subklonen bestehen, die einer evolutionären Selektion folgen [18]. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die klonale Evolution dieser Tumoren von Bedeutung sein kann, und elegante genomische Arbeiten haben hervorgehoben, wie diese Prozesse rezidivierende oder refraktäre Erkrankungen antreiben könnten (<https://clinomics.ccr.cancer.gov/clinomics/public/>). Obwohl der Trend zu einem schlechteren Ergebnis bei Patienten mit multiplen Mutationen in der COG-Kohorte faszinierend ist, konnte diese Beobachtung in der britischen Kohorte nicht wiederholt werden und könnte durch die unterschiedlichen Therapieschemata, die die Patienten erhielten, beeinträchtigt werden. Eine umfassende, prospektive Bewertung ist erforderlich, um die Gültigkeit der Überlebenskorrelationen zu untersuchen. Darüber hinaus sind Studien erforderlich, in denen sequenzielle Tumorbiopsien untersucht werden, um die Mechanismen der Metastasierung und der Rezidiv-erkrankung bei RMS vollständig zu erkennen.

Mutationen in RAS-Isoformen werden seit Langem als treibende Kraft des FN-RMS beschrieben [19]. Die hier diskutierte Studie zeigt eindeutig, dass das Vorhandensein einer Mutation in einer RAS-Isoform oder einem RAS-Signalweg-Gen keine schlechte Prognose bedeutet. Dies im Gegensatz zu früheren kleineren Kohorten, die eine Anreicherung von RAS-Isoform-Mutationen in Fällen mit hohem Risiko festgestellt haben [20]. Obwohl sich RAS nicht als prognostischer Prädiktor erwiesen hat, weisen die Autoren auf die interessante Beobachtung hin, dass RAS-Isoform-Mutationen offenbar einige altersspezifische Korrelationen aufweisen, wobei HRAS-Mutationen bei Säuglingen, KRAS-Mutationen bei Kleinkindern und NRAS-Mutationen mit einem Höhepunkt im Jugendalter auftreten. Es wurde bereits gezeigt, dass Säuglinge im Vergleich zu älteren Patienten ein schlechteres rezidivfreies Überleben nach 5 Jahren haben (67 % vs. 81 %; [21]). Dieser Unterschied wird auf die allgemeine Zurückhaltung bei der Anwendung aggressiverer lokaler Therapien, z. B. der Bestrahlung, zurückgeführt [22, 23].

Die Amplifikation der chromosomalen Regionen 2p24 und 12q13-q15 und die damit verbundenen Gene MYCN bzw. CDK4 sind die am häufigsten auftretenden Läsionen, die mit einer FOXO1-Fusion assoziiert sind. In der vorliegenden Arbeit wurden dazu widersprüchliche Ergebnisse für MYCN- und CDK4-Amplifikation gefunden, und es wurden zwischen den beiden Kohorten nicht reproduzierbare Korrelationen festgestellt. Es gibt Hinweise auf eine kleine Untergruppe von FP-Tumoren, die bei der Diagnose eine TP53-Mutation aufweisen und besonders aggressiv

zu sein scheinen. Letztendlich sollten prospektive Studien auf Konsortiumsebene die Erstellung von Profilen für jedes dieser Gene beinhalten, um ihren prognostischen Wert und die biologische Rolle, die sie beim FP-RMS spielen, zu definieren.

Seit dem bahnbrechenden Bericht über das Li-Fraumeni-Syndrom [24] ist die Rolle von TP53 bei der Onkogenese von ERMS seit Langem bekannt; der Zusammenhang zwischen TP53-Mutationen und dem klinischen Ergebnis war jedoch bisher unbekannt. Da eine entsprechende Keimbahnprobe fehlte, konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden, ob die entdeckte TP53-Mutation keimbahnspezifisch oder somatisch war. Trotzdem konnten die Autoren nachweisen, dass das Vorhandensein einer TP53-Mutation eine Vorhersage für ein schlechteres Ergebnis *quoad vitam* ist. Die Bestimmung des TP53-Status in allen Fällen von RMS ist daher von entscheidender Bedeutung, sowohl für den prognostischen Wert als auch für die Auswirkungen, die Keimbahnmutationen auf die genetische Beratung haben.

MYOD1-Mutationen des Codons L122R wurden 2014 von mehreren, voneinander unabhängigen Gruppen gemeldet [25, 26]. MYOD1-mutierte Tumoren machen nur 3% der FN-RMS aus, und die hier besprochene Studie unterstreicht die Bedeutung von MYOD1-Mutationen innerhalb der RMS-Population. Diese Tumoren weisen einzigartige demografische, anatomische und histologische Merkmale auf, aber keines dieser Merkmale scheint definitiv alle MYOD1-mutierten Tumoren zu erfassen. Dies deutet darauf hin, dass die Sequenzierung dieses Gens in die Diagnostik von FN-RMS einbezogen werden muss. MYOD1-mutierte Tumoren sind aggressiv und sprechen nur begrenzt auf die derzeitigen Therapien an, was die Notwendigkeit unterstreicht, diese Fälle zu identifizieren und neue Therapieversuche für diese seltene Untergruppe von RMS-Patienten zu entwickeln.

## Fazit

Es wurden entscheidende genetische Erkenntnisse über die Grundlagen der Rhabdomyosarkome und wichtige molekulare Marker für deren Biologie entdeckt, die die derzeitige Risikostratifizierung von RMS-Patienten verfeinern. Auf deren Grundlage schlagen die Autoren der hier diskutierten Arbeit einen neuen Rahmen für die Klassifizierung und Behandlung von RMS vor, der neben dem FOXO1-Fusionsstatus auch TP53- und MYOD1-Mutationen berücksichtigt [10–12] und in weiteren prospektiven klinischen Studien getestet werden sollte.

Die Aufnahme molekularer Merkmale in die RMS-Risikostratifizierung ist also heute unabdingbar. Um sicherzustellen, dass dieser wichtige Datensatz der breiten Forschungsgemeinschaft zur Verfügung steht, sind die gene-

rierten Sequenzierungsdaten in dbGaP verfügbar, und die klinischen und Mutationsdaten sind öffentlich zugänglich (<https://clinomics.ccr.cancer.gov/clinomics/public/>).

Monika Sparber-Sauer, Stuttgart

**Interessenkonflikt** M. Sparber-Sauer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Skapek SX et al (2019) Rhabdomyosarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 5(1):1
2. Malempati S, Hawkins DS (2012) Rhabdomyosarcoma: review of the children's oncology group (COG) soft-tissue sarcoma committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatr Blood Cancer* 59(1):5–10
3. Oberlin O et al (2008) Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J Clin Oncol* 26(14):2384–2389
4. Klingebiel T et al (2008) Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer* 50(4):739–745
5. Meza JL et al (2006) Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 24(24):3844–3851
6. Newton WA Jr. et al (1995) Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification—an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 76(6):1073–1085
7. Barr FG (1997) Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 19(6):483–491
8. Pappo AS, Shapiro DN, Crist WM (1997) Rhabdomyosarcoma. Biology and treatment. *Pediatr Clin North Am* 44(4):953–972
9. Hibbitts E et al (2019) Refinement of risk stratification for childhood rhabdomyosarcoma using FOXO1 fusion status in addition to established clinical outcome predictors: a report from the children's oncology group. *Cancer Med* 8(14):6437–6448
10. Missiaglia E et al (2012) PAX3/FOXO1 fusion gene status is the key prognostic molecular marker in rhabdomyosarcoma and significantly improves current risk stratification. *J Clin Oncol* 30(14):1670–1677
11. Selve J et al (2017) Impact of fusion gene status versus histology on risk-stratification for rhabdomyosarcoma: retrospective analyses of patients on UK trials. *Pediatr Blood Cancer*. <https://doi.org/10.1002/pbc.26386>. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28035744
12. Skapek SX et al (2013) PAX-FOXO1 fusion status drives unfavorable outcome for children with rhabdomyosarcoma: a children's oncology group report. *Pediatr Blood Cancer* 60(9):1411–1417
13. Bisogno G et al (2021) Integrating irinotecan in standard chemotherapy: A novel dose-density combination for high-risk pediatric sarcomas. *Pediatr Blood Cancer* 68(7):e28951
14. Bisogno G et al (2020) A new standard of care for patients with high-risk rhabdomyosarcoma?—Authors' reply. *Lancet Oncol* 21(1):e3
15. Bisogno G et al (2019) Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20(11):1566–1575
16. Shern JF et al (2014) Comprehensive genomic analysis of rhabdomyosarcoma reveals a landscape of alterations affecting a common genetic axis in fusion-positive and fusion-negative tumors. *Cancer Discov* 4(2):216–231

17. Seki M et al (2015) Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. *Nat Commun* 6:7557
18. Chen L et al (2015) Clonality and evolutionary history of rhabdomyosarcoma. *PLoS Genet* 11(3):e1005075
19. Stratton MR et al (1989) Detection of point mutations in N-ras and K-ras genes of human embryonal rhabdomyosarcomas using oligonucleotide probes and the polymerase chain reaction. *Cancer Res* 49(22):6324–6327
20. Chen X et al (2013) Targeting oxidative stress in embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Cell* 24(6):710–724
21. Malempati S et al (2011) Rhabdomyosarcoma in infants younger than 1 year: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 117(15):3493–3501
22. Joshi D et al (2004) Age is an independent prognostic factor in rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 42(1):64–73
23. Sparber-Sauer M et al (2019) Rhabdomyosarcoma diagnosed in the first year of life: Localized, metastatic, and relapsed disease. Outcome data from five trials and one registry of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS). *Pediatr Blood Cancer* 66(6):e27652
24. Li FP, Fraumeni JF Jr. (1969) Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst* 43(6):1365–1373
25. Kohsaka S et al (2014) A recurrent neomorphic mutation in MYOD1 defines a clinically aggressive subset of embryonal rhabdomyosarcoma associated with PI3K-AKT pathway mutations. *Nat Genet* 46(6):595–600
26. Casey DL et al (2020) Genomic determinants of clinical outcomes in rhabdomyosarcoma. *Clin Cancer Res* 26(5):1135–1140