



Kardiale stereotaktische Strahlentherapie induziert eine Umprogrammierung des elektrischen Reizleitungssystems

Oliver Blanck¹ · Judit Boda-Heggemann² · Stephan Hohmann³ · Felix Mehrhof⁴ · David Krug¹

Angenommen: 13. Dezember 2021 / Online publiziert: 20. Dezember 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund Die kardiale stereotaktische Strahlentherapie (cSBRT), auch Herzradiochirurgie oder Radioablation (RA) genannt, hat in der Behandlung von Patienten mit refraktären ventrikulären Tachykardien (VT) einen deutlichen therapeutischen Effekt im Sinne einer Reduktion der VT-Ereignisse und assoziierter Auslösungen der Implantierbarer-Kardioverter-Defibrillator(ICD)-Interventionen (Überstimulation, Schock) erzielt. Der für die cSBRT bislang postulierte Wirkmechanismus der radiogenen Fibrose erklärt jedoch nicht die Geschwindigkeit und das klinische Ausmaß der VT-Reduktionen nach cSBRT.

Material und Methoden In der Arbeit von Zhang et al. [1] wurden zunächst im Rahmen von Autopsien die Herzen von vier verstorbenen Patienten nach cSBRT im Rahmen einer Phase-I/II-Studie histopathologisch auf das Vorhandensein einer Fibrose im Zielgebiet untersucht. Anschließend wurden in einem Mausmodell die Effekte einer cSBRT mit 25 Gy histopathologisch, molekularbiologisch und elektrophysiologisch untersucht. Ergänzend wurden diese Experimente an Mäusen mit einem induzierten Myokardinfarkt

sowie an Mäusen mit induzierter Überexpression oder funktionellem Knock-out des Notch-Signalwegs wiederholt. Schließlich wurden Untersuchungen bezüglich Proteinexpression an im Rahmen von Herztransplantationen explantierten Herzen von Patienten mit oder ohne cSBRT durchgeführt.

Ergebnisse An den posthum untersuchten Herzen der cSBRT-Patienten ließ sich trotz eines deutlichen klinischen Effekts der cSBRT keine signifikante Fibrose in den bestrahlten Arealen nachweisen. Dies wurde auch im Mausmodell nach cSBRT bestätigt. Die elektrophysiologische Beurteilung von mit 25 Gy bestrahlten Mäuseherzen zeigt einen supraphysiologischen elektrischen Phänotyp mit einer beschleunigten Leitungsgeschwindigkeit und einem verkürzten QRS-Komplex im EKG. Dies wurde auf eine Erhöhung der Expression von Nav1.5-Ionenkanälen und Cx43-Gap-Junction-Proteinen zurückgeführt. Durch gezielte Induktion bzw. Herunterregulierung wurde der Notch-Signalweg als Mechanismus zur Hochregulation der Nav1.5-Expression nach cSBRT identifiziert. Die Erhöhungen der Nav1.5- und Cx43-Expression waren anhaltend. Die elektrophysiologischen Effekte im Sinne der beschleunigten Reizleitung und Verkürzung des QRS-Komplexes ließen sich interessanterweise im Mausmodell auch bei niedrigeren Einzeildosen von 15 bzw. 20 Gy beobachten. Die Effekte auf Proteinexpression und Elektrophysiologie waren bei Bestrahlung nach experimentell induziertem Myokardinfarkt auf das funktionsfähige Myokard beschränkt und ließen sich nicht im Narbengewebe nachweisen. Die vermehrte Nav1.5-Expression ließ sich über zwei Jahre nach cSBRT in der Zielregion bei einem im Rahmen einer Herztransplantation explantierten Herzen nachweisen. Eine Auswertung der EKG-Daten von Patienten aus einer klinischen Phase-I/II-Studie zeigte eine Verkürzung des QRS-Komplexes nach cSBRT bei 13 von 19 Patienten, während es bei 5 Patienten zu einer Verlängerung kam.

Originalpublikation Zhang DM, Navara R, Yin T et al (2021) Cardiac radiotherapy induces electrical conduction reprogramming in the absence of transmural fibrosis. *Nat Commun* 12(1):5558. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25730-0>.

✉ Dr. rer. hum. biol. Oliver Blanck
Oliver.blanck@uksh.de

- ¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland
- ² Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland
- ³ Klinik für Kardiologie und Angiologie, Herzrhythmus Centrum, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
- ⁴ Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Schlussfolgerung der Autoren Diese Arbeit liefert Hinweise für eine strahleninduzierte Umprogrammierung der kardialen Reizleitung als zugrunde liegenden Wirkmechanismus einer cSBRT mit 25 Gy.

Kommentar

Die Arbeit von Zhang et al. [1] ist bahnbrechend und richtungsweisend für die strahlentherapeutische Behandlung von Herzrhythmusstörungen und für das Verständnis der Wirkmechanismen von hohen Einzeldosen am Herzen. Die ursprüngliche Idee der gezielten Modulation der kardialen Reizleitung durch Induktion einer radiogenen Fibrose infolge einer ablativen Radiotherapie wurde erstmals von Sharma et al. im Tiermodell präsentiert [2]. In dieser Arbeit konnten die Induktion einer myokardialen Fibrose und resultierende Reizleitungsblockierungen durch hohe Einzeiddosen von 40 bis 60 Gy nachgewiesen werden. Diese fibrotischen und elektrophysiologischen Effekte setzten ca. 6–8 Wochen nach Bestrahlung ein. Die These, dass eine Fibrosierung auch bereits nach 25 Gy entstehen würde, konnte kurze Zeit später widerlegt werden [3]. Eine transmurale radiogene Fibrose ließ sich im Tiermodell nur mit Einzeiddosen deutlich über 30 Gy induzieren. Trotzdem wurde für die ersten Behandlungen von Patienten mit refraktären ventrikulären Tachykardien (VT) eine kardiale stereotaktische Strahlentherapie (cSBRT) mit einer Einzeiddosis von 25 Gy verwendet und, wie sich schnell herausstellte, mit großem Erfolg [4–6].

Die erste größere Patientenserie mit 5 Patienten [4] und die darauffolgende ENCORE-VT-Studie mit 19 Patienten [5] der Arbeitsgruppe aus St. Louis zeigten eindrucksvoll, dass eine cSBRT des VT-auslösenden Substrats mit 25 Gy eine drastische Reduktion der VT und der resultierenden ICD-Interventionen (Überstimulation, Schock) um mehr als 80 % bewirken kann. Es war jedoch relativ schnell klar, dass eine radiogene Fibrose als zugrunde liegender Mechanismus vor dem Hintergrund des Ausmaßes und vor allem der Geschwindigkeit der VT-Reduktionen nach cSBRT, oft bereits nach wenigen Tagen, nicht plausibel ist [3, 7]. In Obduktionen von mit cSBRT behandelten Patienten konnte passend hierzu keine ausgeprägte lokale Fibrose im Zielgebiet nachgewiesen werden [1, 4, 8]. Weiterhin zeigte sich nach cSBRT bei den meisten Patienten eine stabile, teils sogar verbesserte kardiale Auswurfleistung [5].

In der Studie von Zhang et al. [1] zeigte sich nun in Untersuchungen im Mäusemodell, dass eine Einzeiddosis zwischen 20 und 25 Gy die Proteinexpression von Nav1.5-Ionenkanälen und Cx43-Gap-Junction-Proteinen im Herzen hochreguliert. Eine Hochregulation dieser Proteine hat zur Folge, dass die Reizleitung im bestrahlten Gebiet bereits nach wenigen Tagen deutlich beschleunigt wird. Der Effekt

der cSBRT scheint also anders als der Effekt der invasiven Katheterablation nicht auf einem zytostatischen oder zytotoxischen Effekt, sondern vielmehr auf einer Modulation der myokardialen Reizleitung zu beruhen. Dieser pathophysiologische und strukturelle Unterschied zwischen Katheterablation und cSBRT konnte an einem explantierten Herzen eines mit beiden Verfahren behandelten Patienten demonstriert werden [1].

Aus diesen Erkenntnissen ergeben sich einige konkrete Fragen für die cSBRT. Eine betrifft die Nomenklatur. Vielfach wird die cSBRT auch als Radioablation bezeichnet, was vor dem Hintergrund des nun demonstrierten Mechanismus nicht mehr adäquat erscheint. Weiterhin stellt sich die Frage, ob möglicherweise auch Dosen <25 Gy für den therapeutischen Effekt ausreichen können. Dosen unter 15 Gy schienen in der Arbeit von Zhang et al. [1] mit einer deutlich geringeren Effektivität einherzugehen. Aufgrund signifikanter Ungenauigkeiten in der cSBRT aufgrund komplexer Zielvolumenbestimmungen [9] und überlagernder Bewegungsmuster [10] scheint die bisher verwendete Dosis von 25 Gy derzeit weiterhin angemessen, bis eine deutliche Harmonisierung und Präzisierung der cSBRT erfolgt ist. Unklar ist weiterhin, wie lange die „Umprogrammierung“ anhält. Zhang et al. konnten im Tiermodell wie auch am explantierten Herzen zeigen, dass die Hochregulation der Proteine noch ein Jahr nach cSBRT anhält. Es stellt sich dennoch die Frage, ob für das Erreichen eines langfristigen Therapieerfolgs die Induktion einer radiogenen Fibrose vorteilhaft sein könnte, zum Beispiel durch die Verwendung inhomogener Dosisverteilungen im Zielgebiet.

Fazit

Für eine Weiterentwicklung dieses innovativen Verfahrens sind klinische Studien (z. B. RAVENTA, NCT03867747 [10]) und eine Zusammenarbeit im Rahmen internationaler Großprojekte (z. B. STOPSTORM, www.stopstorm.eu) zur detaillierten Analyse erfolgter Behandlungen und der klinischen Ergebnisse elementar. Die Behandlungen sollten sich an etablierten und publizierten Standards bzgl. Patientenselektion, Therapie, Nachsorge und Dokumentation orientieren [11, 12].

Oliver Blanck,

Judit Boda-Heggemann, Stephan Hohmann, Felix Mehrhof, David Krug, Kiel, Mannheim und Heidelberg

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt O. Blanck, J. Boda-Heggemann, S. Hohmann, F. Mehrhof und D. Krug 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

- Zhang DM, Navara R, Yin T et al (2021) Cardiac radiotherapy induces electrical conduction reprogramming in the absence of transmural fibrosis. *Nat Commun* 12(1):5558
- Sharma A, Wong D, Weidlich G et al (2010) Noninvasive stereotactic radiosurgery (CyberHeart) for creation of ablation lesions in the atrium. *Heart Rhythm* 7:802–810
- Blanck O, Bode F, Gebhard M et al (2014) Dose-escalation study for cardiac radiosurgery in a porcine model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89(3):590–598
- Cuculich PS, Schill MR, Kashani R et al (2017) Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 377(24):2325–2336
- Robinson CG, Samson PP, Moore KMS et al (2019) Phase I/II trial of electrophysiology-guided noninvasive cardiac radioablation for ventricular tachycardia. *Circulation* 139(3):313–321
- van der Ree MH, Blanck O, Limpens J et al (2020) Cardiac radioablation—A systematic review. *Heart Rhythm* 17(8):1381–1392
- Cha MJ, Seo JW, Kim HJ et al (2021) Early changes in rat heart after high-dose irradiation: implications for antiarrhythmic effects of cardiac radioablation. *J Am Heart Assoc* 10(6):e19072
- Krug D, Blanck O, Demming T et al (2020) Stereotactic body radiotherapy for ventricular tachycardia (cardiac radiosurgery): first-in-patient treatment in Germany. *Strahlenther Onkol* 196(1):23–30
- Boda-Heggemann J, Blanck O, Mehrhof F et al (2021) Interdisciplinary clinical target volume generation for cardiac radioablation: multicenter benchmarking for the RAdiosurgery for VENTricular TACHycardia (RAVENTA) trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 110(3):745–756
- Blanck O, Buerge D, Vens M et al (2020) Radiosurgery for ventricular tachycardia: preclinical and clinical evidence and study design for a German multi-center multi-platform feasibility trial (RAVENTA). *Clin Res Cardiol* 109(11):1319–1332
- Krug D, Blanck O, Andratschke N et al (2021) Recommendations regarding cardiac stereotactic body radiotherapy for treatment refractory ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 18(12):2137–2145
- Guckenberger M, Baus WW, Blanck O et al (2020) Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol* 196(5):417–420



Dosiseskalation beim Prostatakarzinom: Standarddosis versus Dosiseskalation mit simultan integriertem Boost auf die intraprostatiche Tumorformation: Ergebnisse der FLAME-Studie

Gunther Klautke¹

Angenommen: 13. Dezember 2021 / Online publiziert: 17. Januar 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2021

Hintergrund Eine Steigerung der Bestrahlungsdosis auf die gesamte Prostata verbesserte die Therapieergebnisse bei der Behandlung des Prostatakarzinoms, möglicherweise mit höherem Nebenwirkungsprofil an Blase und Rektum. Einige Phase-II-Studien führten eine intraprostatiche Dosissteigerung in der Tumorregion durch, mittels Brachytherapie oder perkutanem Boost, und konnten dadurch ein biochemisch krankheitsfreies Überleben (bDFS) nach 5 Jahren von 80 bis 100 % verzeichnen. Ziel der FLAME-Studie war, diese Ergebnisse mit einer randomisierten Phase-III-Studie zu prüfen mit dem primären Studienendpunkt 5-Jahres-bDFS.

Patienten und Methode In die Studie wurden Patienten mit einem lokal begrenzten Intermediate- oder High-risk-Prostatakarzinom eingeschlossen, die keinen Lymphknotenbefall aufwiesen. Alle Patienten mussten MRT-fähig sein. Eine leitlinienkonforme Hormontherapie war erlaubt. Randomisiert wurden die Patienten zwischen der Standardtherapie (2,2 Gy bis 77 Gy auf die gesamte Prostata) und der Standarddosis plus einem SIB von 2,7 Gy auf die im multiparametrischen MRT detektierte intraprostatiche Tumorformation. Bei einem angenommenen alpha/beta-Wert von 1,2 für das Prostatakarzinom wurde so eine EQD2 von 81,8 Gy bzw. von 115,8 Gy auf das Prostatakarzinom appliziert. Das pelvine Lymphabflussgebiet war nicht Teil des (elektiven) Zielvolumens.

Originalpublikation Kerkmeijer LGW, Groen VH, Floris JP et al (2021) Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: Results from the FLAME randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 39:787–796.

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

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

Ergebnisse Von 11/2009 bis 2/2015 wurden 287 Patienten in den Standardarm und 284 Patienten in den experimentellen Arm eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 72 Monate. Spättoxizitäten von Grad 3 oder 4 waren insgesamt niedrig und nicht unterschiedlich in beiden Armen, ebenso der Anteil an Hormontherapie (jeweils 66 % pro Arm). Das bDFS (5 Jahre) betrug 85 % vs. 92 % ($p < 0,001$) zugunsten des SIB-Arms. Auch beim DFS gab es einen signifikanten Vorteil für den experimentellen Arm. Beim Gesamtüberleben sowie beim fernmetastasenfreien Überleben gab es allerdings keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung der Autoren Eine lokale Dosiseskalation im Sinne eines SIB auf die intraprostatiche Tumorformation verbessert das bDFS und das DFS, ohne höhergradige Spättoxizitäten zu verstärken.

Kommentar

Die Studie von Kerkmeijer und Kollegen zeigt, dass hohe Strahlendosen im Bereich der Prostata sicher und damit nebenwirkungsarm appliziert werden können. In dieser Studie, wie auch in vergleichbaren multizentrischen Studien zur milden Hypofraktionierung liegen die Grad 3- und Grad 4-Spättoxizitäten in den ersten 5 Jahren bei 5 % und niedriger [1, 2].

Wie bei anderen Tumorentitäten üblich, ist jetzt auch beim Prostatakarzinom eine Dosissteigerung im Bereich des Primärtumors durchführbar und zumindest bezogen auf das krankheitsfreie Überleben auch sinnvoll, nämlich mit einer Verbesserung des DFS verbunden. Ob durch die lokale Dosissteigerung die Dosis im Bereich der gesamten Prostata reduziert werden kann, bleibt eine offene Frage und wird es wohl auch bleiben. Jedenfalls bedarf es sicher noch verbindliche Anforderungen an die dazu notwendige

MRT-Diagnostik sowie die Lagerung der Patienten sowohl bei der Lokalisations-MRT als auch bei der Bestrahlung selbst. Vieles spricht hier ebenfalls für den Einsatz einer „Planungs-MRT“.

Neben der Strahlendosis haben beim Prostatakarzinom auch die Hormontherapie und möglicherweise auch das Zielvolumen (mit bzw. ohne pelvines Lymphabflussgebiet) Einfluss auf die Überlebensdaten. Obwohl der Nutzen einer zusätzlichen Hormontherapie zu einer kurativen Strahlentherapie beim Intermediate- und High-risk-Prostatakarzinom als belegt angesehen werden muss, ist es offensichtlich in einer Studie mit rein strahlentherapeutischer Fragestellung nicht möglich, dies einheitlich im Studiendesign und in der Praxis festzuschreiben. Zwar war die Verteilung der Hormontherapie in beiden Armen nominell gleich – zwischen keiner Hormontherapie, einer neoadjuvanten sowie einer adjuvanten Hormontherapie –, allerdings ist der Anteil der Patienten, die eine bis zu 36 Monate dauernde Hormontherapie erhielten, im experimentellen Arm um 5 % höher. Dieser Einfluss auf das bDFS wurde nicht untersucht, geschweige denn diskutiert bei 7 % besserem bDFS im experimentellen Arm.

Interessant wäre auch eine Auswertung der Lokalisation der Rezidive gewesen, insbesondere wie häufig die Lymphknotenrezidive im pelvinen Bereich waren und ob diese ggf. durch eine Ausweitung des Zielvolumens auf das pelvine Lymphabflussgebiet hätten verhindert werden können. Aus RTOG 9413 [3] könnte man schon herauslesen, dass die Kombination aus Hormontherapie und zusätzlicher Bestrahlung des pelvinen Lymphabflussgebiets die Therapieergebnisse verbessert, was auch nur logisch wäre im Kontext mit der operativen Therapie des Prostatakarzinoms als auch mit den übrigen soliden Tumoren, bei denen strahlentherapeutisch der Primärtumor mit dem lokalen Lymphabflussgebiet meist als Therapieeinheit angesehen wird.

Als die Studie konzipiert wurde, war die konventionell fraktionierte Strahlentherapie der Prostata der Standard, in der Regel mit 2 Gy Einzeldosis und meist bis zu einer Enddosis von um die 78 Gy. Aktuell spricht viel für eine moderate Hypofraktionierung, auch wenn dies so in der aktuellen deutschen Leitlinie (noch) nicht abgebildet ist. Streng genommen müsste auch hier der Wert einer Dosisescalation mittels SIB auf den Primärtumor geprüft werden, idealerweise mit einer definierten Hormontherapiestrategie sowie einer risikoadaptierten Inklusion des pelvinen Lymphabflussgebiets.

Fazit

Die Studie ist ein wichtiger Pflasterstein auf dem Weg zur künftigen, optimalen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms.

Gunther Klautke, Chemnitz

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

Literatur

1. 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* 17:1047–1060
2. Catton CN, Lukka H, Gu CS et al (2017) Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 35:1884–1890
3. Roach M, Moughan J, Lawton CAF et al (2018) Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localized prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:1504–1515



Stereotaktisch ablativ Strahlentherapie für operable nichtkleinzellige Bronchialkarzinome in Stadium I (überarbeitete STARS-Studie): Langzeitergebnisse einer einarmigen, prospektiven Studie mit Vergleich zur Operation

Kim Melanie Kraus^{1,2} · Stephanie Elisabeth Combs^{1,2,3}

Angenommen: 13. Dezember 2021 / Online publiziert: 20. Dezember 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Ziel und Hintergrund Die gepoolte Analyse der STARS- und ROSEL-Studien lieferte sehr positive Ergebnisse bezüglich des Therapieerfolgs und des Überlebens nach einer stereotaktischen Strahlentherapie (engl. SBRT für „stereotactic body radiation therapy“). Allerdings hatten diese Studien auch deutliche Limitationen, insbesondere die mangelhafte Rekrutierung stellt ein Problem bei der Bewertung der Daten dar. Bislang fehlen Langzeitdaten aus großen randomisierten Studien. Deshalb haben die Autoren der hier kommentierten Arbeit einen Vergleich mit der Propensity-score-matching-Methode angestellt zwischen einem größeren Datensatz der überarbeiteten STARS-Studie und einem prospektiv gesammelten Datensatz von Patienten, welche eine videoassistierte thorakoskopische Lobektomie inklusive mediastinaler Lymphknotendissektion (VATS L-MLND) erhalten hatten.

Originalpublikation Chang JY, Mehran RJ, Feng L, Verma V, Liao Z, Welsh JW, Lin SH, O'Reilly MS, Jeter MD, Balter PA, McRae SE, Berry D, Heymach JV, Roth JA, STARS Lung Cancer Trials Group (2021) Stereotactic ablativ radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol* 22(10):1448–1457. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(21\)00401-0](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(21)00401-0). (Epub 2021 Sep 13. PMID: 34529930; PMID: PMC8521627).

✉ Dr. rer. nat. Dr. med. Kim Melanie Kraus
kimmelanie.kraus@mri.tum.de

- ¹ Klinik für Strahlentherapie und RadioOnkologie des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), Ismaninger Straße 22, 81675 München, Deutschland
- ² Institute of Radiation Medicine (IRM), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Deutschland
- ³ Partner Site Munich, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), München, Deutschland

Methode/Patientengut Es wurden Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren und einem Zubrod-Index zwischen 0 und 2 eingeschlossen. Alle Patienten litten unter einem neu diagnostizierten, histologisch bestätigten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC, engl. für „non-small-cell lung cancer“) ohne Lymphknotenbefall (N0) oder Fernmetastasierung (M0) von maximal 3 cm Durchmesser. Alle Patienten erhielten eine ¹⁸F-Fluordesoxyglucose-Positronenemissionscomputertomographie (FDG-PET/CT) innerhalb von 10 Wochen nach Studieneinschluss. Patienten aus der erwähnten gepoolten Analyse wurden ausgeschlossen. Die SBRT wurde im Falle peripherer Tumoren mit einer Gesamtdosis von 54 Gy in 3 Fraktionen oder im Fall zentraler Tumoren mit 50 Gy Gesamtdosis in 4 Fraktionen und einer simultanen lokalen Dosisaufsättigung bis 60 Gy auf das Tumolvolumen appliziert. Die Daten der operativ behandelten Patienten wurden prospektiv aus dem Kollektiv der Thorax- und Kardiochirurgie des Klinikums MD Anderson in Houston, Texas (USA), erhoben. Ausgewertet wurde das 3-Jahres-Überleben als primärer Endpunkt mit einer Propensity-score-matching-Methode in einem Nichtunterlegenheitsdesign zwischen der SBRT-Gruppe und der operativ mittels VATS L-MLND therapierten Gruppe. Die Nichtunterlegenheit wurde festgestellt, wenn das 3-Jahres-Überleben maximal um 12 % geringer war nach SBRT im Vergleich zu nach einer VATS L-MLND und die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) des Hazard Ratios (HR) geringer als 1,965 war. Das „propensity score matching“ basierte auf einem multivariablen logistischen Regressionsmodell mit den Kovariaten Alter, Tumorgroße, Histologie, Performance-Index, Interaktion von Alter und Geschlecht. Es wurde ein 5:1-digit-greedy-Zuordnungs-Algorithmus zur Paarfindung zwischen den beiden Gruppen verwendet. Weitere Endpunkte waren das 5-Jahres-Überleben, das krebspezifische Überleben, das progressionsfreie

Überleben, die Rezidiv- und Fernmetastasierungsrate sowie die Toxizität.

Ergebnisse 80 Patienten wurden eingeschlossen und deren Daten analysiert mit einer Nachbeobachtungszeit von 5,1 Jahren. Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren belief sich jeweils auf 91 % (95 %-KI 85 %–98 %) nach SBRT und nach VATS L-MLND. Nach 5 Jahren betrug das Gesamtüberleben 87 % (79 %–95 %) nach SBRT und 84 % (76 %–93 %) nach VATS L-MLND. Es konnte kein signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens beobachtet werden (HR 0,86 [95 %-KI 0,45–1,65], $p=0,65$).

Das progressionsfreie Überleben in beiden Gruppen nach 3 Jahren (80 %, 95 %-KI 72 %–89 % vs. 88 %, 81 %–96 %) und nach 5 Jahren (77 %, 68 %–87 % vs. 80 %, 71 %–90 %, Log-rank- $p=0,57$) war ähnlich, ebenso wie das krebsspezifische Überleben.

Die Toxizität der SBRT war äußerst gering. Es wurden keine 4.- oder 5.-gradigen Nebenwirkungen beobachtet und jeweils nur ein Fall (1 %) von Grad 3 – Dyspnoe, Grad 2 – Pneumonitis und Grad 2 – Lungenfibrose detektiert. In der VATS-Gruppe waren die häufigsten Nebenwirkungen pulmonal (38 %) und kardiovaskulär (13 %). Eine postoperative intensivmedizinische Behandlung war nötig (1 %) und in 6 % erfolgte eine Rehospitalisierung.

In der VATS-L-MLND-Gruppe wurden in 10 % okkulte hiläre oder mediastinale Lymphknoten in der endgültigen postoperativen Pathologie festgestellt, welche im Staging zunächst nicht detektiert worden waren und im Anschluss eine adjuvante Therapie erhielten.

Die Lokalrezidivraten nach 5 Jahren unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen (6,3 % [95 %-KI 2,3 %–13,2 %] für SBRT vs. 1,3 % [0,1 %–6,2 %] für VATS, $p=0,1$), ebenso nicht die Fernmetastasierungsraten (8,8 % [3,8 %–16,2 %] vs. 4,0 % [1,0 %–10,2 %], $p=0,19$). Allerdings wurden häufiger regionale Rezidive in der SBRT-Gruppe beobachtet (12,5 % [95 %-KI 6,4 %–20,8 %] vs. 2,7 % [0,5 %–8,5 %], $p=0,017$).

Schlussfolgerung der Autoren Die Autoren konnten feststellen, dass die SBRT der VATS L-MLND für operable NSCLC im Stadium IA nicht unterlegen ist (in Bezug auf das Gesamtüberleben), und empfehlen in diesen Fällen eine multidisziplinäre Therapieentscheidung.

Kommentar

Die hier kommentierte Studie definiert den Stellenwert der SBRT für operable NSCLC in Stadium I, der bislang mangels randomisierter Studien auf Basis von großen Patientenkollektiven nur unzureichend belegt werden konnte.

Die SBRT bei Patienten mit NSCLC im Stadium I stellt mittlerweile einen radioonkologischen Therapiestandard dar und ist lange im klinischen Alltag erprobt. Insbesondere bei denjenigen Patienten, die nicht operiert werden können, ist die SBRT eine valide und gleichwertige Alternative. Nebst zahlreichen retrospektiven Arbeiten existieren allerdings nur wenige prospektive Studien (RTOG 0618 [1]; einarmig, nicht randomisiert, JCOG 0403 [Phase-II-Studie]) sowie die Daten aus der gepoolten Analyse der randomisierten STARS- und ROSEL-Studie [2].

Eine relevante Limitation bei der Erhebung von randomisierten Daten zum Vergleich der SBRT und der operativen Therapie stellt die mangelnde Rekrutierung aufgrund des Patienten- oder Behandlerwunschs dar (RTOG 1021, STARS: NCT00840749; ROSEL: NCT00687986, SABRTooth [3]). Nichtsdestotrotz konnten Chang et al. [2] in einer gepoolten Analyse der beiden unvollständig rekrutierten Studien ROSEL und STARS eine verbesserte Überlebensrate nach SBRT von 95 % vs. 79 % nach Lobektomie mit mediastinaler Lymphknotendisektion nach 3 Jahren ermitteln. Langzeitergebnisse lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor, das Patientenkollektiv war mit 58 Patienten klein, die beiden Studienprotokolle unterschieden sich und moderne Operationstechniken wie die VATS wurden nicht berücksichtigt.

In der hier kommentierten Studie versuchen nun die Autoren, diesen Limitationen zu begegnen durch eine erneute und erweiterte Erfassung der Patienten aus der überarbeiteten STARS-Studie und einem Propensity-score-matching-Vergleich mit einer prospektiv generierten Gruppe von Patienten, welche eine VATS L-MLND erhielten.

Die Ergebnisse des primären Endpunkts Gesamtüberleben sind mit 91 % nach 3 Jahren und je 87 % (SBRT) und 84 % (VATS L-MLND) nach 5 Jahren in beiden Gruppen nahezu identisch und exzellent. Ähnlich gut verhält es sich in beiden Gruppen mit dem progressionsfreien Überleben und dem krebsspezifischen Überleben.

Als bemerkenswert betrachten wir die Unterschiede in der therapiebezogenen Toxizität. In der SBRT-Gruppe war diese äußerst selten und 4.- und 5.-gradige Nebenwirkungen wurden überhaupt nicht beobachtet. In der Literatur werden tendenziell höhere Raten an pulmonalen Nebenwirkungen berichtet [4–7]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit [7] werden die Raten an strahleninduzierten Lungentoxizitäten mit 10 % bis 15 % zusammengefasst. Diese hängen stark von dosimetrischen Faktoren wie der mittleren Lungendosis und dem Anteil der Lunge, welcher eine gewisse Mindestdosis erhält, als auch von klinischen Einflussgrößen wie einer interstitiellen Lungenerkrankung in der Patientenhistorie, der Tumorgröße, dem Stadium und der Tumorlokalisation ab. Allerdings überwiegen hier dennoch die Nebenwirkungen der operativen Therapie deutlich. Es wurden 38 % pulmonale und 13 % kardiovaskuläre Ereignisse regis-

triert und außerdem 6 Rehospitalisierungen sowie 1 % postoperative intensivmedizinische Behandlungen. Diese Daten deuten also darauf hin, dass trotz modernster Operationsverfahren das Risiko von Nebenwirkungen im Vergleich zu einer SBRT erhöht ist. Diese Ergebnisse allein rechtfertigen unserer Meinung nach bereits jetzt den Einzug der hier diskutierten Studie in die multidisziplinären Tumorboards zur Therapieentscheidung sowie die Evaluation der Ergebnisse in prospektiven, randomisierten Studien, wobei jedoch die Realisierung weiterhin fraglich bleiben wird.

Einen diskutablen Aspekt stellt die 10 %ige Rate an positiven Lymphknoten in der VATS-L-MLND-Gruppe dar, welche erst in der postoperativen Pathologie auffiel, allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben. Einerseits stellt dies die Qualität des Stagings infrage. Denn schließlich hat jeder Patient eine FDG-PET/CT erhalten und im Falle von Lymphknoten > 1 cm Durchmesser oder bei vermehrten PET/CT-Tracer-Uptake-Werten auch eine histologische Sicherung durch eine Feinnadelaspiration per endobronchialen Ultraschall. In der operativen Gruppe waren dies 60 % und in der SBRT-Gruppe 80 %. Die Rate an Regionalrezidiven war in der SBRT-Gruppe erhöht (12,5 % [95 %-KI 6,4 %–20,8 %] vs. 2,7 % [0,5 %–8,5 %], $p = 0,017$). Andererseits zeigt sich hier auch ein potenzieller Vorteil der operativen Behandlung, denn diese okkulten Lymphknoten blieben im Falle einer SBRT unentdeckt und konnten somit nicht einer speziellen Therapie zugeführt werden.

Es bleibt also zum einen festzuhalten, dass ein fundiertes N-Staging therapie relevant ist. Zum anderen kommt die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer prophylaktischen mediastinalen Lymphknotenbestrahlung unter kontroverser Abwägung der Vorteile und Risiken mit moderater Dosis und hochmoderner Präzisionstechnik auf. Dabei sei erneut an den fehlenden Einfluss auf das Gesamtüberleben in dieser Arbeit hingewiesen.

Ganz aktuell ist auch die rasante Zunahme der Behandlung mit systemischen, besonders immunologisch wirksamen Agenzien simultan oder sequenziell zur Radiotherapie. Allein für eine mögliche solche Folgebehandlung ist natürlich die Gewinnung einer Histologie sowohl im Falle einer geplanten SBRT als auch bei operativer Behandlung unentbehrlich.

Fazit

Die Studie erhebt nicht den Anspruch, randomisierte, prospektive Daten ersetzen zu wollen. Auch stellt die primäre Beobachtung, also ein sehr gutes Gesamtüberleben in beiden Therapiearmen, keine neue Erkenntnis dar. Vielmehr bestätigt dies die Ergebnisse aus den vorherigen, teils statistisch unzureichenden oder retrospektiven Studien und wertet diese durch den sauber durchgeführten Vergleich mithil-

fe der Propensity-score-matching-Methode auf. Somit wird eine ziemlich solide Datenbasis generiert, die eine SBRT im Stadium I sehr stark unterstützt.

Die sekundären Endpunkte liefern hier den womöglich interessanteren und auch relevanteren Aspekt und werfen folgende Fragen auf: Welchen Stellenwert hat die diagnostische FDG-PET/CT für das Staging? Wie aussagekräftig ist die histologische Sicherung via Feinnadelaspiration und endobronchialen Ultraschall? In welchen Fällen ist eine prophylaktische mediastinale Lymphknotenbestrahlung sinnvoll? Welches Patientenkollektiv profitiert am ehesten von einer operativen Therapie in Anbetracht der hohen Nebenwirkungsraten?

Große randomisierte Studien wären natürlich wünschenswert, aber gerade in dieser Population ist eine Randomisierung oft nur schwer möglich. Daher können Arbeiten wie die hier vorliegende die Datenlage schön unterstützen und Therapieempfehlungen in diese Richtung legitimieren.

Kim Melanie Kraus und Stephanie Elisabeth Combs, München

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt K.M. Kraus und S.E. Combs 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. Timmerman RD, Paulus R, Pass HI, Gore EM, Edelman MJ, Galvin J et al (2018) Stereotactic body radiation therapy for operable early-stage lung cancer: findings from the NRG oncology RTOG 0618 trial. *JAMA Oncol* 4:1263–1266. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1251>
2. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P et al (2015) Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 16:630–637. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70168-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70168-3)
3. Franks KN, McParland L, Webster J, Baldwin DR, Sebag-Montefiore D, Evison M et al (2020) SABRtooth: a randomised

- controlled feasibility study of stereotactic ablative radiotherapy (SABR) with surgery in patients with peripheral stage I nonsmall cell lung cancer considered to be at higher risk of complications from surgical resection. *Eur Respir J* 56:2000118. <https://doi.org/10.1183/13993003.00118-2020>
4. Chang JY, Liu H, Balter P, Komaki R, Liao Z, Welsh J et al (2012) Clinical outcome and predictors of survival and pneumonitis after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 7:152. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-152>
 5. Zhao J, Yorke ED, Li L, Kavanagh BD, Li XA, Das S et al (2016) Simple factors associated with radiation-induced lung toxicity after stereotactic body radiation therapy of the thorax: a pooled analysis of 88 studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95:1357–1366. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.024>
 6. Barriger RB, Forquer JA, Brabham JG, Andolino DL, Shapiro RH, Henderson MA et al (2012) A dose–volume analysis of radiation pneumonitis in non–small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:457–462. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.08.056>
 7. Kong F-MS, Moiseenko V, Zhao J, Milano MT, Li L, Rimner A et al (2021) Organs at risk considerations for thoracic stereotactic body radiation therapy: what is safe for lung parenchyma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 110:172–187. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.11.028>

Hier steht eine Anzeige.



Houten 2021