



Definitive Radiochemotherapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren in Kombination mit Immuncheckpointinhibition – neue Konzepte gefragt

Markus Hecht¹ · Rainer Fietkau¹ · Udo S. Gaipl¹

Angenommen: 5. November 2021 / Online publiziert: 6. Dezember 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund und Ziele Immuncheckpointinhibitoren gegen den PD-1 („programmed cell death protein 1“)/PD-L1 („programmed cell death ligand 1“)-Signalweg sind zur Therapie von rezidivierten und oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren zugelassen. Pembrolizumab wird aktuell in diesen Stadien als Erstlinientherapie entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie (ChT) eingesetzt [1]. Bei inoperablen, lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren ist die definitive Radiochemotherapie (RCT) mit drei Kursen Cisplatin in Hochdosis (100 mg/m² Körperoberfläche) die Therapie der Wahl. Zur Kombination von Strahlentherapie (RT) und Immuncheckpointinhibitoren existieren vielversprechende präklinische Daten, da durch die immunmodulatorischen Effekte einer RT eine zusätzliche Immunaktivierung erwartet wird [2]. In der hier zu kommentierenden randomisierten, doppelt verblindeten internationalen Phase-III-Studie (Javelin-Head-and-Neck-100-Studie) wird der Einsatz des PD-L1-Inhibitors Avelumab in Kombination mit einer definitiven RCT bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren untersucht.

Patienten und Methoden Patienten mit Erstdiagnose eines lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx oder des Larynx konnten, wenn sie ohne Fernmetastasen waren, an dieser

Studie teilnehmen. Eine biomarkerbasierte Patientenselektion erfolgte nicht. Alle Patienten erhielten eine definitive RCT bis 70 Gy in 35 Fraktionen, appliziert als intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT). Die simultane Chemotherapie erfolgte mit Cisplatin (100 mg/m² KO, 3 Kurse, appliziert alle 3 Wochen). Es erfolgte eine Randomisierung (1:1) auf eine zur RT simultane Therapie mit dem PD-L1-Inhibitor Avelumab (10 mg/kg KO, appliziert alle 2 Wochen), gefolgt von einer Erhaltungstherapie über 12 Monate oder zur Kontrolle Placebo. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS).

Ergebnisse Zwischen Dezember 2016 und Januar 2019 wurden 697 Patienten randomisiert. Die relevanten Prognoseparameter waren in beiden Gruppen gleich verteilt. Abbrüche der Strahlentherapie wurden in der Avelumabgruppe bei 23 (von 345) Patienten und in der Placebogruppe bei 20 (von 340) Patienten registriert. Die mediane Cisplatinosis betrug 260 mg/m² in der Avelumabgruppe und 278 mg/m² in der Placebogruppe. Die mediane Nachbeobachtungszeit für das PFS betrug 14,6 Monate in der Avelumabgruppe und 14,8 Monate in der Placebogruppe. Beim primären Endpunkt PFS ergab sich ein leichter Trend zugunsten der Placebogruppe (Hazard Ratio 1,21; 95 %-Konfidenzintervall 0,93–1,57; $p=0,92$). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) waren die Unterschiede geringer, aber ebenfalls zugunsten der Placebogruppe. Nebenwirkungen \geq Grad 3 traten bei 88 % der Patienten in der Avelumabgruppe und bei 82 % der Patienten in der Placebogruppe auf. Immunassoziierte Nebenwirkungen \geq Grad 3 traten bei 5 % der Patienten in der Avelumabgruppe und bei 2 % der Patienten in der Placebogruppe auf. In den explorativen Analysen erstreckte sich dieser negative Trend der Avelumabgruppe über sämtliche Subgruppen. Einzig Patienten mit PD-L1 hoch exprimierenden Tumoren (≥ 25 %) schienen von der Avelumabgabe zu profitieren (Hazard Ratio 0,59; 95 %-Konfidenzintervall 0,28–1,22).

Originalpublikation Lee NY, Ferris RL, Psyrri A et al (2021) Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Apr;22(4):450–462.

✉ PD Dr. med. Markus Hecht
markus.hecht@uk-erlangen.de

¹ Strahlenklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 27, 91054 Erlangen, Deutschland

Schlussfolgerung der Autoren Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens konnte durch die Hinzunahme von Avelumab zur definitiven RCT nicht erreicht werden. Dennoch können die Erfahrungen mit dieser Studie dazu beitragen, das Design zukünftiger Studien zur Kombination von Immuncheckpointinhibitoren und RCT zu verbessern.

Kommentar

Die platinbasierte definitive RCT ist die Standardbehandlung für lokal fortgeschrittene inoperable Kopf-Hals-Tumoren. In der letzten deutschen Phase-III-Studie konnte mit dieser Therapie nach 3 Jahren ein PFS von 58 % und ein OS von 65 % erreicht werden [3]. Die lokoregionäre Rezidivrate betrug 18 % und die Fernmetastasierungsrate 10 %. Dies sind zwar gute Ergebnisse für inoperable Kopf-Hals-Tumoren, es wird aber auch klar, dass noch Verbesserungsbedarf besteht. Durch die Einführung der Immuncheckpointinhibitoren kam eine neue Therapieoption für Kopf-Hals-Tumoren ins Spiel. In der rezidierten und/oder metastasierten Situation ist eine Immuntherapie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (allein oder in Kombination mit ChT) bereits Erstlinientherapie [1]. Hieraus entstand das Studienkonzept einer Kombination von definitiver RCT mit simultaner PD-1/PD-L1-Immuncheckpointinhibition für lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren. Die Kombination von RT und Immuntherapie wird mittlerweile von soliden präklinischen Daten gestützt, die u. a. eine Verbesserung der lokalen und systemischen Tumorkontrolle durch die immunmodulatorischen Effekte einer Strahlentherapie zeigen [2]. So war das untersuchte Therapiekonzept in der Javelin-Head-and-Neck-100-Studie aus wissenschaftlicher Sicht durchaus erfolgsversprechend.

Die Javelin-Head-and-Neck-100-Studie erfüllte alle Qualitätskriterien einer Phase-III-Studie. Die Studie war randomisiert, placebokontrolliert und doppelt verblindet. Es gab eine zentrale Qualitätskontrolle für Bestrahlungspläne. Insgesamt war die Studie eindeutig negativ bezüglich des primären Endpunkts PFS. Lediglich in der Subgruppe der Patienten mit PD-L1 hoch exprimierenden Tumoren (PD-L1 $\geq 25\%$) schienen die Patienten vom PD-L1-Inhibitor zu profitieren. Dies zeigt klar die Notwendigkeit der Patientenselektion. In der metastasierten und/oder rezidierten Situation ist die Ansprechrate auf PD-1-Inhibitoren umso höher, je höher PD-L1 auf Tumor- und Immunzellen exprimiert wird [1]. Neben PD-L1 könnten die Tumormutationslast (TMB), genetische Signaturen (z. B. γ -Interferon) oder immunologische Blutparameter als prädiktive Parameter dienen [4]. Spannend wird noch das Ergebnis der Keynote-412-Studie, die im identischen Design den Nutzen des PD-1-Inhibitors Pembrolizumab in Kombination mit RCT untersucht. Ob die Blockade des PD-1/PD-L1-Signal-

wegs mit einem den Rezeptor hemmenden PD-1-Inhibitor in dieser Situation effektiver ist als mit einem gegen den Liganden gerichteten PD-L1-Inhibitor, bleibt abzuwarten.

Insgesamt zeigt dieses Studienergebnis deutlich, dass die Hinzunahme von Immuncheckpointinhibitoren zur definitiven RCT ohne eine Patientenselektion oder Anpassung des strahlentherapeutischen Konzepts nicht zum Erfolg führt. Daher sollten neue Konzepte überlegt werden. Eine vielversprechende Möglichkeit zeigte kürzlich das Konzept der CheckRad-CD8-Studie, in der nach einem Zyklus Induktionschemoimmuntherapie Patienten anhand intratumoraler CD8+-Immunzellen für eine chemotherapiefreie Radioimmuntherapie selektioniert wurden [5]. In dieser Studie erfolgte die Immuncheckpointinhibition allerdings kombiniert mit PD-L1- und CTLA-4-Inhibitor.

Eine komplett chemotherapiefreie Radioimmuntherapie ohne vorherige Patientenselektion wurde in der REACH-Studie untersucht. Hier war die Studientherapie mit dem PD-L1-Inhibitor in Kombination mit Cetuximab simultan zur Strahlentherapie einer platinbasierten RCT unterlegen, was die Notwendigkeit der Chemotherapie als Induktion und/oder simultan zur Bestrahlung unterstreicht [6]. Eine Weiterentwicklung der Systemtherapie stellt der Antagonist der Inhibitor-of-apoptosis-Proteine (IAP) Xevinapant dar (früher: Debio-1143). In einer randomisierten Phase-II-Studie konnte Xevinapant simultan zur platinbasierten RCT das PFS signifikant verbessern [7]. Möglicherweise müssen in Kombination mit Immuntherapie auch etablierte Bestrahlungskonzepte überdacht werden. Für die Immunreaktion ist die Ausreifung der Immunzellen in regionären Lymphknoten ein wichtiger Schritt. Präklinische Untersuchungen konnten nämlich zeigen, dass im Tiermodell bei gleichzeitiger Bestrahlung und Immuncheckpointinhibition die Immunreaktion und Tumorkontrolle signifikant vermindert sind, wenn die regionären Lymphknoten mitbestrahlt werden [8]. Daher sollten auch strahlentherapeutische Behandlungskonzepte für künftige Studien mit kombinierter Radioimmuntherapie überdacht werden.

Fazit

Durch die Hinzunahme des PD-L1 („programmed cell death ligand 1“)-Inhibitors Avelumab zur definitiven Radiochemotherapie konnte im Gesamtkollektiv zwar keine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden, doch scheinen Patienten mit PD-L1 hoch exprimierenden Tumoren von der PD-L1-Inhibition zu profitieren. Bei der Planung zukünftiger Studien sollte neben einer Patientenselektion auch über Induktionstherapien und alternative Bestrahlungskonzepte nachgedacht werden.

*Markus Hecht, Rainer Fietkau und
Udo S. Gaipl, Erlangen*

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M. Hecht: Merck Serono (Advisory Boards, Vorträge, Reisemittel, Forschungsfinanzierung); MSD (Advisory Boards, Vorträge, Reisemittel, Forschungsfinanzierung); AstraZeneca (Forschungsfinanzierung); Novartis (Forschungsfinanzierung); BMS (Advisory Boards, Vorträge); Teva (Reisemittel). R. Fietkau: MSD (Advisory Boards, Reisemittel, Forschungsfinanzierung); Fresenius (Sonstiges); BrainLab (Sonstiges); AstraZeneca (Advisory Boards, Reisemittel, Forschungsfinanzierung); Merck Serono (Advisory Boards, Reisemittel, Forschungsfinanzierung); Novocure (Advisory Boards, Vorträge, Forschungsfinanzierung); Sennewald (Vorträge, Reisemittel). U.S. Gaipf: AstraZeneca (Advisory Boards, Forschungsfinanzierung); BMS (Advisory Boards); MSD (Forschungsfinanzierung); Sennewald Medizintechnik (Reisemittel, Advisory Boards).

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

- Burtneß B, Harrington KJ, Greil R et al (2019) Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 394:1915–1928
- Ruckert M, Flohr AS, Hecht M, Gaipf US (2021) Radiotherapy and the immune system: More than just immune suppression. *Stem Cells* 39:1155–1165
- Fietkau R, Hecht M, Hofner B et al (2020) Randomized phase-III-trial of concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer comparing dose reduced radiotherapy with paclitaxel/cisplatin to standard radiotherapy with fluorouracil/cisplatin: the pacCis-trial. *Radiother Oncol* 144:209–217
- Zhou JG, Donaubaue AJ, Frey B et al (2021) Prospective development and validation of a liquid immune profile-based signature (LIPS) to predict response of patients with recurrent/metastatic cancer to immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 9(2):e001845
- Hecht M, Eckstein M, Rutzner S et al (2021) Primary results of the phase II CheckRad-CD8 trial: First-line treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with double checkpoint blockade and radiotherapy dependent on intratumoral CD8+ T-cell infiltration. *J Clin Oncol* 39(suppl 15):abstr 6007
- Bourhis J, Tao Y, Sun X et al (2021) LBA35—Avelumab-cetuximab-radiotherapy versus standards of care in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LASCCHN): Randomized phase III GORTEC-REACH trial. ESMO Virtual Congress. LBA35
- Bourhis J, Sun X, Le Tourneau C et al (2020) LBA39 3-years follow-up of double-blind randomized phase II comparing concurrent high-dose cisplatin chemo-radiation plus xevinapant or placebo in high-risk patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 31:S1168
- Marciscano AE, Ghasemzadeh A, Nirschl TR et al (2018) Elective Nodal Irradiation Attenuates the Combinatorial Efficacy of Stereotactic Radiation Therapy and Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 24:5058–5071



Ösophaguskarzinom: Prognoseverbesserung durch neoadjuvante Radiochemotherapie

Stefan Knippen¹ · Marciana-Nona Duma¹

Angenommen: 5. November 2021 / Online publiziert: 25. November 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund Die Rolle der neoadjuvanten Radiochemotherapie in der Behandlung des Ösophaguskarzinoms war lange Zeit Gegenstand kontroverser Diskussionen. Kritikpunkte vorheriger Studien betrafen v. a. das Studiendesign und oftmals auch eine geringe Fallzahl. Die Zusammenfassung der Ergebnisse verschiedener Studien in Metaanalysen lies einen Überlebensvorteil der mit RCT vorbehandelten Patienten vermuten, möglicherweise jedoch auf Kosten gesteigerter postoperativer Komplikationen. Die Veröffentlichung der Ergebnisse der randomisierten Phase-3-CROSS-Studie aus den Jahren 2012 und 2015 war und ist noch immer in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms als „practice-changing“ anzusehen. Eyck et al. untermauern dies in der aktuellen Veröffentlichung mit den nun vorliegenden 10-Jahres-Daten.

Patienten und Methodik 366 Patienten wurden zwischen 2004 und 2008 randomisiert mit einer neoadjuvanten RCT (nRCT; GD 41,4 Gy, ED 1,8 Gy; 5 wöchentliche Kurse Carboplatin AUC2/Paclitaxel 50 mg/m²) vorbehandelt und anschließend reseziert oder primär operiert (S). Die Strahlentherapie wurde als 3-D-konformale Therapie mit einem kraniokaudalen Sicherheitssaum von 4 cm und einem radialen Saum von 1,5 cm durchgeführt. Es wurden sowohl Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (23 %) als auch mit Adenokarzinomen (75 %) des Tumorstadiums cT1 cN1 cM0 oder cT2–3 cN0–1 cM0 an 8 niederländischen Institutionen behandelt, wobei ein Großteil der Fälle als cT3 (84 % nRCT; 78 % S) und cN1 (65 % bzw. 64 %) eingestuft wur-

de. Die Lokalisation der Tumoren lag in einem Großteil der Fälle im distalen Ösophagus (58 % nRCT, 57 % S) und im ösophagogastralen Übergang (22 % nRCT, 26 % S). Insgesamt sind beide Studienarme als gut balanciert zu bezeichnen. Die Resektion erfolgte 4–6 Wochen nach der neoadjuvanten Vorbehandlung bzw. unmittelbar nach der Randomisierung. Die Patienten wurden im ersten Jahr alle 3 Monate, im zweiten Jahr alle 6 Monate und anschließend bis zum fünften Jahr jährlich nachgesorgt. Nach Abschluss des fünften Jahrs erfolgten Patientenvorstellungen bei Symptomen. Zur Erhebung der 10-Jahres-Daten wurden die betreuenden Hausärzte kontaktiert. Die Auswertung wurde folgerichtig als Intention-to-treat-Analyse durchgeführt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), sekundäre Endpunkte die krankheitsspezifische Letalität sowie die kumulativen Inzidenzen lokoregionärer Rezidive und Fernmetastasen. Die Berechnung des Follow-ups erfolgte nach reverssem Kaplan-Meier-Verfahren, das Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier, Vergleiche erfolgten nach log-Rang. Weiterhin erfolgte die uni- und multivariate Analyse von vordefinierten Subgruppen nach dem Cox-proportional-hazards-Modell.

Ergebnisse Mit Ausnahme eines Patienten liegt für alle Behandelten ein minimaler Nachbeobachtungszeitraum von 120 Monaten vor. Die Vorbehandlung mit der nRCT führt zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,7, $p=0,004$). So leben im nRCT-Arm nach 10 Jahren noch 38 % der Behandelten, im Arm der allein resezierten Patienten noch lediglich 25 %. Noch deutlicher wird der Überlebensvorteil, wenn man die Unteranalyse nach Histologie betrachtet: Nach nRCT leben nach 10 Jahren noch 46 % der Patienten mit plattenepithelialen Karzinomen, nach alleiniger Op. jedoch nur 23 %. Beim Adenokarzinom verbessert die Vorbehandlung das Überleben um absolut 10 % (nRCT 36 % vs. S 26 %). Die Auswertung der krankheitsspezifischen Letalität zeigt, dass der Überlebensvorteil durch eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit, am Ösophaguskarzinom zu versterben, bedingt ist (HR 0,6, Ri-

Originalpublikation Ben M. Eyck et al (2021) Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol* 39(18):1995–2004. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03614>

✉ Dr. med. Stefan Knippen
stefan.knippen@med.uni-jena.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, (Direktorin: Prof. Dr. med. A. Wittig), Universitätsklinikum Jena, Bachstr. 18, 07745 Jena, Deutschland

siko nach 10 Jahren 47 % nRCT bzw. 64 % S). Die Effekte scheinen durch die verbesserte lokale Kontrolle bedingt zu sein; es entwickelten nach nRCT nur 8 % ein isoliertes lokoregionäres Rezidiv bzw. 13 % ein lokoregionäres Rezidiv bei gleichzeitiger Fernmetastasierung. In der Gruppe der allein operierten Patienten waren dies 18 % bzw. 22 %. In beiden Gruppen traten etwa 85 % der Rezidive innerhalb der ersten 3 Jahre auf, keines aber nach dem sechsten Jahr mehr. Die Rate an alleinigen Fernmetastasen wurde durch die Therapie nicht beeinflusst (nRCT 27 %, S 28 %). Die zeitliche Kartierung des Hazard Ratio für OS zeigt, dass der Effekt der nRCT sich innerhalb der ersten 5 Jahre auswirkt, danach ist das HR ≥ 1 .

Schlussfolgerung der Autoren Die neoadjuvante RCT des operablen, lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms oder des Karzinoms des ösophagogastralen Übergangs nach dem Konzept der CROSS-Studie führt zu einer Verbesserung des OS ohne erhöhte therapiebedingte Sterblichkeit. Der Therapieeffekt persistiert auch über 10 Jahre nach einer solchen Therapie.

Kommentar

Ösophaguskarzinome gehören unter den gastrointestinalen Neubildungen zu denjenigen mit der schlechtesten Prognose. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben beträgt, weltweit betrachtet, lediglich 15–25 %. Bei Männern ist das Ösophaguskarzinom überhaupt die sechsthäufigste krebsbedingte Todesursache [1]. Die zwei häufigsten histologischen Subtypen, Plattenepithelkarzinome und adenosquamöse Karzinome, variieren in ihrer Häufigkeit je nach geografischer Region, wobei in unseren Breitengraden und in Nordamerika die Adenokarzinome überwiegen [2]. Die unbefriedigenden Therapieergebnisse in der Behandlung lokal fortgeschrittener Ösophaguskarzinome haben zahlreiche Studien zu neoadjuvanten und adjuvanten Therapieregimen hervorgebracht, denn ohne Vorbehandlung sind trotz adäquatem Staging R1-Resektions-Raten in mehr als 25 % der Fälle zu erwarten [3].

Global betrachtet unterscheidet sich die Art des neoadjuvanten Vorgehens, begründet durch die unterschiedliche Prävalenz der histologischen Subtypen. So gibt man im asiatischen Raum mit hoher Prävalenz von Plattenepithelkarzinomen den Chemotherapien den Vorzug. Das JCOG9204-Protokoll wies hierbei die Wirksamkeit einer postoperativen Cisplatin/5-FU-Kombination nach [4], JCOG9907, publiziert 2012, die Verbesserung des Überlebens durch die neoadjuvant applizierte Chemotherapie [5], die seither im Japan den Standard darstellt. In Europa und Amerika etablierte die erste Veröffentlichung der CROSS-Studie im selben Jahr die neoadjuvante Radiochemothera-

pie (RCT), die ihre Wirksamkeit bei beiden histologischen Entitäten unter Beweis stellte, mit höherer Wirksamkeit jedoch bei den Plattenepithelkarzinomen. Beeindruckend waren die deutliche Verbesserung der R0-Resektionsrate (92 % vs. 69 %), die Rate an pathologischen Komplettremissionen im nRCT-Arm von 29 %, mit einer pCR-Rate von 49 % bei den plattenepithelialen Karzinomen, sowie die durch die nRCT verringerte Rate an postoperativ verbliebenen Lymphknotenmetastasen. Schon nach 45 Monaten Nachbeobachtung zeigte sich eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens als auch, dass die Mehrheit der verstorbenen Patienten an ihrer lokal rezidierten Erkrankung verstarb [6]. Aktuell kann Patienten mit pathohistologisch nachgewiesener Resterkrankung (ypT1 oder ypN1) nach der nRCT die adjuvante Immuncheckpointblockade mit Nivolumab angeboten werden, die das mediane krankheitsfreie Überleben von 11 auf 22 Monate verdoppeln kann [7] und so zu einer weiteren Prognoseverbesserung beiträgt.

Ein Kritikpunkt, dem sich die CROSS-Studie trotz der hervorragenden 10-Jahres-Daten stellen muss, ist, dass die therapiebedingten Nebenwirkungen nur in den ersten 2 Jahren dokumentiert wurden. Denn Nebenwirkungen, vor allem am kardiopulmonalen System, manifestieren sich durchaus über diesen Beobachtungszeitraum hinaus. Und ein Teil von ihnen wird bereits nach 2–3 Jahren evident [8]. Der auch nach 10 Jahren nachweisbare Überlebens effekt der nRCT manifestiert sich vor allem in den ersten 5 Jahren, sodass eine durch die RT bedingte kardiale Letalität in größerem Maße unwahrscheinlich ist. Dies wird auch durch die Literatur bestätigt [9]. Des Weiteren ergibt sich durch die heutzutage regelhaft angewendeten IMRT-Techniken eine „En-passant“-Schonung von Herz und Lungen [10].

Die Ergebnisse der ersten CROSS-Publikation haben die Behandlungsabfolge beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom nachhaltig verändert. Ein Streitpunkt blieben jedoch oft Karzinome des ösophagogastralen Übergangs, basierend auf den 6 Jahre zuvor publizierten Daten des MAGIC-Trials, der neben Magenkarzinomen auch 25 % Karzinome des distalen Ösophagus eingeschlossen hatte und durch eine perioperative ECF-Chemotherapie das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben verbesserte [11]. Schon 3 Jahre später legten jedoch Daten der Essener Studie nahe, dass die nRCT bei EGJ-Tumoren der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie vorzuziehen sei. Aufgrund der langsamen Rekrutierung erreichte jedoch das vorzeitig geschlossene Protokoll keine statistische Signifikanz [12].

Die neoadjuvante Chemotherapie wird trotzdem in dieser Frage oft in Stellung gebracht und weiterhin wissenschaftlich untersucht, zuletzt in der randomisierten Phase-II/III-FLOT4-Studie. Diese zeigte dabei, dass das FLOT-Protokoll dem ECF-Schema vorzuziehen ist [13]. Eine durchaus bestehende antitumorale Wirksamkeit der Chemotherapie wird jedoch im Vergleich zur nRCT mit einer deutlich hö-

heren Toxizität erkaufte. Des Weiteren müssen sich die Langzeitergebnisse des FLOT-Protokolls noch beweisen. Rational betrachtet gibt es angesichts der vorliegenden 10-Jahres-Daten eigentlich keinen Grund, die alleinige Chemotherapie in der Behandlung der EGJ-Karzinome einzusetzen.

Fazit

Die 2012, 2015 und nun mit aktuellen 10-Jahres-Daten veröffentlichten Ergebnisse der CROSS-Studie haben die neoadjuvante RCT beim Ösophaguskarzinom fest etabliert. Bei moderaten, therapieassoziierten Nebenwirkungen erreicht die Therapie nach dem CROSS-Schema eine deutlich verbesserte Prognose, ohne die Sterberate zu erhöhen. Der Effekt des verbesserten OS resultiert vor allem aus einer verbesserten lokoregionären Kontrolle innerhalb der ersten 5 Jahre. Der hier erreichte Überlebensvorteil bleibt mindestens 10 Jahre bestehen. CROSS ist das einzige randomisierte Protokoll für diese Erkrankungsentitäten mit einer Nachbeobachtungszeit von >10 Jahren. Die auf der Basis des CROSS-Protokolls erreichbaren Ergebnisse sollten allen Betroffenen im Sinne des „shared decision-making“ empfohlen werden.

Stefan Knippen und Marciana-Nona Duma, Jena

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt S. Knippen und M.-N. Duma 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. Pennathur A et al (2013) Oesophageal carcinoma. *Lancet* 381(9864):400–412
2. Huang FL, Yu SJ (2018) Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg* 41(3):210–215
3. Kelsen DP et al (1998) Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 339(27):1979–1984
4. Ando N et al (2003) Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study—JCOG9204. *J Clin Oncol* 21(24):4592–4596
5. Ando N et al (2012) A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 19(1):68–74
6. van Hagen P et al (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 366(22):2074–2084
7. Kelly RJ et al (2021) Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med* 384(13):1191–1203
8. Bradley JD et al (2015) Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 16(2):187–199
9. Macomber MW et al (2018) Heart dose and outcomes in radiation treatment for esophageal cancer. *Cureus* 10(3):e2378
10. Wu Z et al (2014) Dosimetric benefits of IMRT and VMAT in the treatment of middle thoracic esophageal cancer: is the conformal radiotherapy still an alternative option? *J Appl Clin Med Phys* 15(3):93–101
11. Cunningham D et al (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355(1):11–20
12. Stahl M et al (2009) Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 27(6):851–856
13. Al-Batran SE et al (2019) Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil plus capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 393(10184):1948–1957



Einfluss einer adjuvanten Strahlentherapie im Vergleich zur „Early-salvage-Strahlentherapie“ auf die Letalität von Männern mit einem hohen Rezidivrisiko nach radikaler Prostatektomie wegen Prostatakarzinom

Simon K. B. Spohn¹ · Anca-Ligia Grosu¹

Angenommen: 5. November 2021 / Online publiziert: 25. November 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund 2020 wurden die Ergebnisse von drei kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studien (RCT) veröffentlicht, die eine adjuvante Strahlentherapie (aRT) mit einer Early-salvage-Strahlentherapie (sRT) nach Operation eines Prostatakarzinoms (PCa) verglichen. Die GETUG-AFU-17- [1] und die RADICALS-RT-Studie [2] untersuchten die Überlegenheit einer aRT mittels der primären Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und metastasenfreies Überleben (MFS), während die RAVES-Studie [3] die Nichtunterlegenheit der sRT mittels des Endpunkts PFS untersuchte. Diese Studien konnten keinen signifikanten Unterschied des PFS zwischen aRT und sRT identifizieren. Mit einer Hazard Ratio (HR) von > 1 in RADICALS-RT und in Hochrisikosubgruppen von Patienten mit pT3b-Tumorstadien und Gleason-Score ≥ 8 in RAVES legen die Ergebnisse sogar nahe, dass eine sRT einer aRT hinsichtlich des PFS überlegen ist.

Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse ist der „immortaltime bias“, der entstehen kann, wenn in einem Zeitraum das zu beobachtende Ereignis einer Kohorte gar nicht auftreten kann. Im Fall der RCT begann die 2 Monate dauernde Behandlung von Patienten im aRT-Arm bereits bei undetektierbarem PSA-Wert, während die Behandlung von Patienten im sRT-Arm innerhalb von 4 Monaten nach Überschreitung des jeweiligen PSA-Schwellenwerts ($> 0,1$

in der RADICALS-RT-Studie und $> 0,2$ ng/ml in den anderen Studien) initiiert wurde und die Patienten hinsichtlich des Progresses innerhalb von 3 Monaten nach durchgeführter sRT analysiert wurden. Folglich kann ein Krankheitsprogress von Männern im sRT-Arm innerhalb einiger Monate nach Überschreiten des PSA-Schwellenwerts nicht detektiert werden. Unter der Annahme, dass Patienten mit ungünstigen pathologischen Merkmalen (pN1, Gleason-Score 8–10, \geq pT3a) im Falle eines Rezidivs einen rasch ansteigenden PSA-Wert mit einer Verdopplungszeit von $< 7,5$ Monaten aufweisen können, ist das Erreichen eines PSA-Werts von 0,4 ng/ml, was bereits einem Progress entsprechen würde, innerhalb des Zeitraums möglich, in dem die sRT geplant und/oder durchgeführt wird. Somit würde der Progress im sRT-Arm erst zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert werden als im aRT-Arm. Das erklärt möglicherweise, warum eine „early sRT“ der aRT in der RADICALS-RT-Studie überlegen war.

Diesen Aspekt berücksichtigend, führten die Autoren der hier kommentierten Arbeit um Derya Tilki eine retrospektive Analyse großer multizentrischer Patientenkohorten durch, um zu beantworten, ob Patienten mit ungünstigen pathologischen Merkmalen von einer aRT gegenüber einer sRT profitieren können.

Methoden Die Studienkohorte beinhaltete 26.118 Patienten im medianen Alter von 62 Jahren mit einem Prostatakarzinom pT2–4 pN0 oder pN1 und M0, die zwischen 1989 und 2016 mit radikaler Prostatektomie (inkl. Lymphonodektomie) und nachfolgender aRT oder „early sRT“ in und außerhalb Deutschlands behandelt wurden (Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Charité – Universitätsklinikum Berlin, Universitätsklinikum Ulm, University of California San Francisco und John Hopkins Medical Institution). Die Patienten wurden im ersten Jahr alle 3 Monate, bis zum fünften Jahr alle 6 Monate und anschließend

Originalpublikation Tilki D, Chen MH, Wu J et al (2021) Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy for Men at High Risk for Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer and the Risk of Death. *J Clin Oncol* 39(20):2284–2293. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03714>.

✉ Dr. med. Simon K. B. Spohn
simon.spohn@uniklinik-freiburg.de

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

jährlich nachgesorgt. Damit die Todesursache als prostatakarzinomspezifisch (PCSM) gewertet wurde, musste vor dem Tod ein kastrationsresistentes metastasiertes PCa auf der Basis steigender PSA-Werte und eines Testosteronlevels von <20 ng/dl nachgewiesen werden. Der Vergleich der Verteilung klinischer Faktoren wurde mittels *Mantel-Haenszel- χ^2 -Test* für kategoriale Kovariablen und im Fall einer kleinen Fallgröße mittels *Fisher-exact-Test* durchgeführt. Kontinuierliche Kovariablen wurden mittels *Wilcoxon-2-sample-Test* bestimmt. Mittels univariater und multivariater Cox-Regression wurde die Assoziation von aRT gegenüber „early sRT“ mit der „all-cause mortality“ (ACM) in Männern mit und ohne ungünstige Histologie untersucht. Für die Analyse wurde bei Patienten mit ungünstiger Pathologie derselbe RT-Startpunkt verwendet; allerdings wurden in dieser Analyse Patienten mit pN1 ausgeschlossen, da diese auch in den drei RCT nicht eingeschlossen worden waren. Zudem wurde der Einsatz einer Androgendeprivationstherapie (ADT) untersucht. Im Appendix beschreiben die Autoren, dass mittels eines multivariaten Interaktionsmodells von Fine und Gray der Anteil der PCSM auf die ACM untersucht wurde.

Ergebnisse 819 Patienten (3,14 %) erhielten eine aRT innerhalb von 6 Monaten nach RP und 4601 (17,72 %) erhielten eine sRT bei einem medianen PSA von 0,3 ng/ml („interquartile range“ [IQR] 0,20–0,62). Von diesen Patienten hatten 655 eine PSA-Persistenz (PSA $\geq 0,1$ ng/ml postoperativ) und wurden deshalb der sRT-Gruppe zugeordnet. Adjuvante ADT und Salvage-ADT (sADT) wurden in 352 (1,35 %) bzw. 2532 (9,69 %) angewandt. Die aRT wurde im Median 3,55 Monate nach RP durchgeführt mit einer medianen Dosis von 68,4 Gy auf Prostatale und 45 Gy im Bereich der elektiven Lymphknoten, falls diese involviert waren (nach Maßgaben der behandelnden Ärzte). Eine adjuvante ADT erfolgte im Median 9,17 Monate lang.

1491 (5,71 %) Männer hatten einen pN1-Status, von denen 319 (21,4 %) eine aRT und 241 (16,16 %) eine adjuvante ADT erhielten. Die sADT wurde bei Progress initiiert. Patienten, inklusive pN1-Stadium, die eine aRT erhielten, hatten signifikant häufiger \geq pT3a-Stadien (97,9 vs. 94,5 %) und positive Resektionsränder (82,7 vs. 45,7 %) als Patienten im sRT-Arm, allerdings wurde eine sADT signifikant seltener angewandt (36,2 vs. 47,5 %). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich, wenn pN1-Patienten ausgeschlossen wurden.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 8,17 Jahre, und 539 von 2104 Todesfällen konnten dem PCa zugeschrieben werden. Patienten mit ungünstigen pathologischen Merkmalen hatten nach aRT ein signifikant niedrigeres ACM-Risiko, sowohl wenn Patienten mit pN1 ein- oder ausgeschlossen wurden (HR 0,61 bzw. 0,31, $p=0,01$). Bei Patienten ohne ungünstige pathohistologische Merkmale war keine Signifikanz zu beobachten ($p \geq 0,28$). Auch

nach Exklusion von Patienten mit PSA-Persistenz zeigte sich ein signifikant reduziertes ACM-Risiko. Bei Männern mit positivem Resektionsstatus im \geq pT3a-Stadium war eine signifikante Assoziation zwischen aRT und einem reduzierten ACM-Risiko im Vergleich zur sRT zu finden ($p=0,0504$). Die geschätzten 10-Jahres-ACM-Raten waren 13,78 %, 21,98 % und 27,32 % für Männer mit ungünstiger Pathologie inklusive pN1-PCa nach aRT, „early sRT“ und ohne RT. Bei Ausschluss von Männern mit pN1 betragen die Werte 5,13 %, 22,15 % und 25,32 %. Männer ohne ungünstige Pathohistologie hatten geschätzte ACM-Raten von 7,82 %, 7,95 % und 8,81 %. Der Unterschied der 10-Jahres-ACM zwischen aRT und „early sRT“ für Patienten mit ungünstiger Pathologie betrug $-8,20$ % zugunsten der aRT (95 %-Konfidenzintervall [CI] $-15,96$ bis $-0,43$). Die im Appendix beschriebene Subanalyse zeigte, dass für die Reduktion des ACM-Risikos hauptsächlich eine Reduktion des PCMS-Risikos verantwortlich war.

Schlussfolgerung der Autoren Eine aRT war bei Patienten mit ungünstiger Pathohistologie inklusive pN1 oder Gleason-Score von 8 bis 10 und \geq pT3a-Stadium im Vergleich zu einer „early sRT“ mit einer signifikanten Reduktion des ACM-Risikos assoziiert. Diese Assoziation wird durch die Tatsache verstärkt, dass Patienten, die eine aRT erhielten, ungünstigere prognostische Faktoren aufwiesen als Patienten, die eine „early sRT“ erhielten. Diese Resultate sind klinisch besonders relevant, da drei RCT und eine Metaanalyse [4] auf Basis des PFS keinen signifikanten Unterschied zwischen aRT und „early sRT“ gefunden hatten.

Kommentar

Die Frage nach der optimalen Therapie von Patienten mit Hochrisikoprostatakarzinomen und ungünstigen histopathologischen Eigenschaften nach radikaler Prostatektomie bleibt auch nach der Veröffentlichung der Ergebnisse von drei RCT und einer Metaanalyse nicht hinreichend beantwortet. Obwohl die Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mittels aRT oder sRT zeigten, konnte nur ein kleiner Teil der eingeschlossenen Patienten tatsächlich Hochrisikosubgruppen für die Entstehung von Rezidiven zugeordnet werden. Zudem zeigen die Autoren um Derya Tilki zu Recht, dass die Möglichkeit eines „immortal time bias“ im Design der RCT bestand.

Die hier kommentierte retrospektive Studie versucht anhand großer, multizentrischer und internationaler Kohorten Evidenz für eine Therapieentscheidung bei bestimmten Patientensubgruppen zu schaffen. Der beeindruckende Datensatz mit einer langen Beobachtungszeit wurde statistisch detailliert und hochqualitativ analysiert. Diese Analysen zeigen beeindruckende Ergebnisse mit einer möglichen

Reduktion des ACM-Risikos von bis zu 17 % für Patienten, die einen Tumor \geq pT3a und einen Gleason-Score von 8 bis 10 nach RP aufwiesen. Wie die Autoren in der Diskussion korrekterweise feststellen, könnte eine undifferenzierte Interpretation der Evidenz der RCT zu der Schlussfolgerung verleiten, dass keinem Patienten eine aRT angeboten werden sollte. Auf Basis der beschriebenen Ergebnisse scheint uns eine solche Empfehlung nicht sinnvoll. Unsere Empfehlung ist, bestimmten Patientensubgruppen eine aRT nach RP anzubieten, da diese möglicherweise mit einer Reduktion des ACM-Risikos verbunden ist.

Dennoch ist eine solche Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten sorgfältig abzuwägen. Die hier kommentierte Arbeit liefert leider keine Angaben zu den Toxizitäten und zur Lebensqualität nach den verschiedenen Therapien. Die RCT zeigten nämlich vermehrt Toxizitäten bei Durchführung einer aRT. Allerdings müssen bei der Beurteilung der Nebenwirkungen auch die teils veralteten RT-Techniken der RCT berücksichtigt werden. Zudem steht heutzutage mit der PSMA-PET/CT eine neue Methode zur Verfügung, die eine bessere Diagnostik in der Rezidiv- und Primärsituation ermöglicht. Ein Teil der in der kommentierten Studie inkludierten Patienten wäre möglicherweise heute nach Anwendung der üblichen Methoden bereits initial als Träger eines metastasierten PCa eingestuft und ganz anders behandelt worden.

Die PSMA-PET/CT ermöglicht zudem eine verbesserte Rezidivlokalisierung und damit im Falle einer sRT eine gezielte metastasengerichtete Behandlung und Anpassung der Bestrahlungsfelder je nach Metastasierungsmuster. Die möglichen Vorteile einer solchen Behandlung kann nach aktueller Evidenzlage nicht abschließend beantwortet werden, wenngleich es vielversprechende Ergebnisse einer metastasengerichteten Strahlentherapie gibt [5, 6]. Zukünftige Studien, welche die heutigen diagnostischen Möglichkeiten implementieren, könnten die Frage nach der optimalen Therapie bzw. eines verbesserten und individualisierten Strahlenfelds ebenso beantworten wie die nach der Anwendung und Dauer einer ADT. In diesem Zusammenhang sind Modulationen der Immunantwort durch RT und ADT und deren potenzieller klinischer Nutzen von besonderem Interesse und in Zukunft weiter zu erforschen. Zudem sind genomische Klassifizierungen weitere Werkzeuge, welche zur Risikoabschätzung und optimalen postoperativen Therapieentscheidung beitragen können, wenngleich ihre Rolle in diesem Zusammenhang, wie von den Autoren erwähnt, noch zu klären ist.

Zuletzt lässt sich eine weitere, provozierende Frage aus den präsentierten Daten ableiten. Unter der Annahme, dass bestimmte Patientensubgruppen mit lokalisiertem PCa eine adjuvante RT +/- Hormontherapie erhalten sollten, sollte geklärt werden, ob diese Patienten nicht initial mit ei-

ner primären Strahlentherapie besser und sicherer behandelt worden wären. Viele randomisierte Phase-III-Studien konnten bekanntlich exzellente Ergebnisse beim biochemischen rezidivfreien Überleben nach primärer perkutaner Strahlentherapie vorweisen. Eine umfassende, retrospektive Analyse zeigte zudem, dass die Kombination von Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung bessere onkologische Ergebnisse verspricht als ein multimodaler Therapieansatz inklusive RP und darüber hinaus zu einer Reduktion distanter Metastasen führt [7]. Darüber hinaus kann der Antitumoreffekt der perkutanen Bestrahlung noch durch eine fokale Dosisescalation der dominanten intraprostatischen Läsionen erhöht werden, ohne Nebenwirkungen zu verstärken, und zeigt auch bei Hochrisiko-PCa-Patienten rezidivfreie Überlebensraten von $>90\%$ [8]. Dieser Therapieansatz wird möglicherweise durch die Implementierung der PSMA-PET aufgrund einer verbesserten Tumorabdeckung noch weiter optimiert werden, sodass auch PCa-Patienten mit hohem Risiko, für die eine Brachytherapie nicht infrage kommt, mithilfe der RT effektiv behandelt werden können.

Fazit

- Die Ergebnisse der hier besprochenen großen internationalen Studie belegen, dass Patienten mit einem \geq pT3a-Tumor und Gleason-Score von 8 bis 10 mit oder ohne pN1 nach radikaler Prostatektomie eine Reduktion der „all-cause mortality“ nach adjuvanter RT im Vergleich zur Early-salvage-RT aufweisen. Diese bietet, entgegen den Ergebnissen der drei RCT (kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studien) (GETUG-AFU 17, RADICALS-RT und RAVES) klare Evidenz, dass diesen Patientensubgruppen eine adjuvante RT angeboten werden sollte.
- Bei der Therapieentscheidung sind mögliche Toxizitäten und Fortschritte der bildgebenden Diagnostik zu berücksichtigen.
- In der PSMA-PET-Ära lassen sich die Art der postoperativen Therapie, die Ausdehnung des Bestrahlungsvolumens und die ADT weitergehend optimieren.

Simon K.B. Spohn und Anca-Ligia Grosu, Freiburg, D

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt S.K.B. Spohn und A.-L. Grosu 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. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magné N, Benyoucef A, Supiot S et al (2020) Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21(10):1341–1352
2. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C et al (2020) Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 396(10260):1413–1421
3. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, Herschtal A et al (2020) Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROC 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 21(10):1331–1340
4. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P et al (2020) Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet* 396(10260):1422–1431
5. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, Bruycker AD et al (2020) Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence (STOMP): Five-year results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 38(6_suppl):10
6. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES et al (2020) Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: the ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 6(5):650–659
7. Kishan AU, Karnes RJ, Romero T, Wong JK, Motterle G, Tosian JJ et al (2021) Comparison of multimodal therapies and outcomes among patients with high-risk prostate cancer with adverse clinicopathologic features. *JAMA Netw Open* 4(7):e2115312
8. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, Haustermans K, Monnikhof EM, Smeenk RJ 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(7):787–796