



Die Wahl der Chemotherapie unter einer PET-CT-geführten Therapiede Eskalation hat einen signifikanten Einfluss auf die Fertilität und Lebensqualität junger Hodgkin-Patientinnen und Patienten

Ricarda Stella Guninski¹ · Panagiotis Balermpas¹

Angenommen: 4. April 2022 / Online publiziert: 22. April 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Hintergrund Morbus Hodgkin (MH) ist eine der häufigsten malignen Erkrankungen im reproduktionsfähigen Alter [1]. Intensive Chemo- und Radiotherapien, die hohe Heilungschancen ermöglichen, sind jedoch auch mit einem erheblichen Ausmaß an Spättoxizitäten verbunden [2, 3]. Neben kardiovaskulären Schädigungen [4] sowie Sekundärmalignomen steht die Gonadotoxizität mit eingeschränkter Fertilität der häufig jungen Betroffenen im Vordergrund. Die vorliegende prospektive Begleitstudie [5] verfolgte das Ziel, den Einfluss eines PET-abhängigen Chemotherapieregimes auf die Fertilität junger Männer und Frauen zu untersuchen.

Patientengut und Methoden Die hier zu besprechende Subanalyse verwendete die Daten von PatientInnen ≤ 45 Jahren der AHL2011-Studie [5], einer prospektiven, Non-inferiority-Phase-III-Studie. Hierbei wurden PatientInnen mit MH, Ann-Arbor-Stadium III, IV oder IIB, rekrutiert, bei welchen in der initialen Baseline-PET-CT FDG-avide Läsionen gezeigt werden konnten. Alle PatientInnen erhielten initial 2 Zyklen BEACOPPesc., anschließend erfolgte für alle eine zweite PET-CT (PET2). Im Standardarm folgten weitere 2 Zyklen BEACOPP. Die PatientInnen des Studienarms bekamen eine PET-abhängige Folgetherapie: Bei negativer PET wurde die Behandlung auf 2 Zyklen ABVD gewechselt. Zeigte sich die PET jedoch positiv, wurden die Betroffenen weiterhin mit 2 Zyklen BEACOPPesc. therapiert.

Originalpublikation Casasnovas R-O et al (2019) PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL 2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase III study. *Lancet Oncol* 20:202–215.

✉ PD Dr. med. Panagiotis Balermpas
panagiotis.balermpas@usz.ch

¹ Klinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz

Nach insgesamt jeweils vier Zyklen Systemtherapie wurde eine weitere PET-CT vorgenommen. Je nach Resultat wurden bei Negativität in der PET-CT zwei weitere Zyklen BEACOPP oder ABVD appliziert und bei Positivität eine Salvage-Therapie initiiert. Zu verschiedenen Zeitpunkten sowie im Follow-up für fünf Jahre wurden Marker der Fertilität bestimmt: bei Frauen die Ovarialfunktion mit follikelstimulierendem Hormon (FSH), Anti-Müller-Hormon (AMH) sowie Estradiol. Bei Männern erfolgte eine Spermienanalyse als auch eine Bestimmung von FSH und Testosteron. Die Daten wurden mit posttherapeutischer, vorzeitiger Ovarialinsuffizienz (POI), gonadaler Dysfunktion, eingetretenen Schwangerschaften sowie Fertilitätsbehandlungen und Regenerationsvermögen der Fertilität korreliert.

Ergebnisse Aus der AHL2011-Studie wurden 145 Frauen und 424 Männer für die Subanalyse ausgewählt. Nur knapp der Hälfte aller Frauen (44,8%) und 70% der Männer wurde eine prätherapeutische Fertilitätserhaltung angeboten. Prätherapeutisch ergab sich kein Unterschied der Ovarialfunktion im Standard- und Studienarm, jedoch konnte ein signifikanter Unterschied im posttherapeutischen Follow-up mit erhöhten FSH-Spiegeln und erniedrigtem AMH in der weiblichen Standardgruppe objektiviert werden. Hieraus ergab sich im Vergleich des Standard- und Studienarms ein signifikanter Unterschied der POI (46,1% vs. 14,5%). Hinzu kam eine positive Korrelation der POI mit höherem Alter und nicht durchgeführter prätherapeutischer Fertilitätsprotektion. Zusätzlich zeigte sich eine behinderte Erholung der Ovarialfunktion bei höherem Anteil an Alkylanzien (HR 2,52, 95%-CI 1,73–3,67, $p < 0,0001$). Auch in der männlichen Population wurde posttherapeutisch eine bessere Erholung der Spermienogenese im Studien- als im Standardarm beobachtet, wobei im medianen Follow-up von 29 Monaten 96,3% der standardmäßig und nur 33,3% der experimentell behandelten Probanden eine Azoospermie zeigten. Es ließ sich ein erhöhtes FSH mit Schädigung

gung der Fortpflanzungsfähigkeit assoziieren. Das Testosteron war unabhängig von der Chemotherapie unverändert. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen in beiden Armen war keine Rückkehr zur Ausgangsfertilität möglich. In beiden Gruppen gebaren die Frauen im Verlauf je 29 Kinder. Jedoch stellte sich hierbei heraus, dass mehr Personen im Standardarm Unterstützung durch Reproduktionsmediziner benötigten.

Schlussfolgerung der Autoren Die Ausrichtung der Systemtherapie an den PET-CT-Befunden bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin hat bei Personen im reproduktionsfähigen Alter einen signifikanten Einfluss auf die Gonadenfunktion und auf die Fertilität im Allgemeinen.

Kommentar

Die Therapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin konnte in den letzten Jahren enorm weiterentwickelt werden mit aktuellen Heilungsraten von 80 bis 90% [1, 6, 7]. Als zwei Standards konkurrieren dabei die Chemotherapieschemata BEACOPP und ABVD, jeweils mit leicht unterschiedlichem Wirkungsgrad und Nebenwirkungsspektrum [8]. Wie Skoetz et al. in ihrer Metaanalyse zeigen, steht in den Studien stets die Krankheitskontrolle im Vordergrund. Spätnebenwirkungen wie Infertilität stellen eher einen Nebenschauplatz dar, und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität oder psychosoziale Aspekte werden kaum beleuchtet [1, 7–9]. Die Analysen bezüglich weiblicher Infertilität basieren dabei auf sehr kleinen Fallzahlen, und Angaben zur männlichen Gonadotoxizität seien in den Arbeiten kaum erwähnt [8].

Zur Verbesserung der Heilungschancen für Patienten mit fortgeschrittenen Stadien entwickelte die Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe (GHSG) das BEACOPP-Regime, eine komplexe, alkylanzienlastige Chemotherapie [3, 10]. Diese überzeugte durch eine signifikant bessere Tumorkontrolle [2], PFS und OS [3, 6, 10]. Dennoch erzeugte sie zum Teil schwere Nebenwirkungen und einen Anstieg der Infertilität junger Hodgkin-Patienten im reproduktionsfähigen Alter [11]. Um die richtige Balance zwischen guter Verträglichkeit von ABVD und überzeugender Wirksamkeit von BEACOPP zu finden, folgten mehrere Studien über die optimale Systemtherapie mit Vergleichen von ABVD und BEACOPP [3, 6, 8]. In der Folge konnte im HD18-Trial [12] der GHSG wie auch in der italienisch-dänischen Studie von Gallamini [2] der Nutzen der FDG-PET zur weiteren Risikoabschätzung demonstriert werden. Zeigte sich nach zwei Zyklen Systemtherapie ein negatives PET-Resultat, erlaubte dies die Deeskalation der Chemotherapie ohne Verlust an Tumorkontrolle und eine Verminderung therapiassoziiertes Nebenwirkungen.

Die Autoren der hier von uns thematisierten Arbeit stellten die Gonadotoxizität in den Vordergrund, da die aktuelle Datenlage zu diesem Thema sehr lückenhaft ist. Das „systematic review“ von Amin und Mitarbeitern zur Auswirkung von ABVD vs. BEACOPP auf die Fertilität von Männern mit fortgeschrittenem MH verglich die Spermienanzahl und -qualität, Geschlechtshormone sechs Monate nach erfolgter Systemtherapie, aber auch die langfristige Erholung der Spermiogenese [9]. Es präsentierte sich eine klare Abhängigkeit der Spermiogenese und Spermienqualität von der Anzahl an BEACOPP-Zyklen. Letztlich fiel eine stärkere Toxizität von BEACOPP als von ABVD auf die Spermiogenese auf. Behringer et al. untersuchten darüber hinaus die Risikofaktoren für eine sekundäre Amenorrhö: In den klinischen Studien zum MH konnten immer wieder ein Alter >30 Jahre, fortgeschrittene Stadien und intensive Chemotherapien als Risikofaktoren für sekundäre Amenorrhöen in bis zu 66,7% [12] identifiziert werden – einzig die parallele Einnahme von oralen Antikontrazeptiva manifestierte sich als positiver prädiktiver Faktor für den Fertilitätsverlust [11]. Wieder ließ sich ein Zusammenhang von Gonadotoxizität und Anzahl der applizierten Chemotherapiezyklen nachweisen. Erneut zeigte das BEACOPP-Schema die höhere Toxizität mit Qualitätseinbußen der Ovarialfollikel [1, 7, 11].

Chemotherapieinduzierte Infertilität kann zudem bedeutende psychosoziale Folgen haben [1]. Øvli et al. analysierten das posttherapeutische Elternwerden in einem Follow-up von 8,7 Jahren bei überlebenden Hodgkin-Erkrankten. BEACOPP reduzierte bei Männern gegenüber der Vergleichsgruppe die Zeugungsfähigkeit. Bei dennoch langfristig gleicher Anzahl an Geburten im Vergleich von Chemotherapierten und Nichtchemotherapierten besteht bei jenen Patienten, die eine Systemtherapie erhielten, ein höherer Bedarf an Reproduktionsmedizin, um tatsächlich Eltern zu werden [1].

Auch bei der potenziell gonadotoxischen Radiotherapie als wichtiges therapeutisches Instrument bei den frühen Stadien und der Salvage-Therapie [1] des MH ist es inzwischen zu einer progredienten Therapiedeeskalation gekommen: Weitere Fortschritte in der Bestrahlungsplanung führten von einer „total nodal irradiation“ zur fokussierten Involved-node-Therapie und zu einer Reduktion der Toxizität auch in Bezug auf die Fertilität. Der zusätzliche Einsatz von Interims-PET-CT kann zudem eine nichtindizierte Radiotherapie verhindern, wenn die Chemosensibilität gut ist. In dieselbe Richtung deuten die Arbeiten von Scorsetti et al. und Rosenbrock et al., die einen potenziellen Vorteil der Protonentherapie fanden bezüglich der Rate an Sekundärmalignomen und weniger Fertilitätseinbußen [4, 7].

Fazit

Die vorliegende Arbeit kombiniert erstmals Aspekte der risikoadaptierten Chemotherapie bei fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom mit der Auswirkung einer möglichen Therapiede Eskalation auf die Fertilität der häufig jungen Hodgkin-PatientInnen. Letztlich ist zu ergänzen, dass PatientInnen im reproduktionsfähigen Alter vor jeglichen gonadotoxischen Therapien, trotz guter Fortschritte in der Reproduktionsmedizin, immer die Möglichkeit eines Fertilitätserhalts angeboten werden sollte.

Ricarda Stella Guninski und Panagiotis Balermpas, Zürich

Interessenkonflikt R.S. Guninski und P. Balermpas geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Øvlisen AK et al (2021) Parenthood rates and use of assisted reproductive techniques in younger Hodgkin lymphoma survivors: a Danish population-based study. *J Clin Oncol* 39:3463–3472
2. Gallamini A et al (2007) Early interim 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 25:3746–3752
3. Carde P et al (2016) Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPP baseline in stage III to IV, international prognostic score ≥ 3 , high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 intergroup trial. *J Clin Oncol* 34:2028–2036
4. Scorsetti M et al (2020) Intensity modulated proton therapy compared to volumetric modulated arc therapy in the irradiation of young female patients with hodgkin's lymphoma. Assessment of risk of toxicity and secondary cancer induction. *Radiat Oncol* 15:12
5. Casasnovas R-O et al (2019) PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol* 20:202–215
6. Merli F et al (2016) Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 34:1175–1181
7. Rosenbrock J et al (2022) Volumetric modulated arc therapy versus intensity-modulated proton therapy in the irradiation of infra diaphragmatic Hodgkin lymphoma in female patients. *Acta Oncol* 61:81–88
8. Skoetz N et al (2017) Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD7941
9. Amin MSA et al (2021) ABVD and BEACOPP regimens' effects on fertility in young males with Hodgkin lymphoma. *Clin Transl Oncol* 23:1067–1077
10. Diehl V et al (2003) Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 348:2386–2395
11. Behringer K et al (2005) Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 23:7555–7564
12. Borchmann P et al (2017) PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 390:2790–2802



Phase-II-Studie zur Therapie-deeskalation bei HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen. Kommentar II

Robert Michael Hermann¹ · Hans Christiansen²

Angenommen: 4. April 2022 / Online publiziert: 13. Mai 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund und Zielsetzung HPV-assoziierte (also p16-positive) Oropharynxkarzinome haben eine signifikant bessere Prognose als p16-negative Karzinome, sodass die TNM-Klassifikation diese Tumoren seit 2017 in beide Entitäten unterteilt und distinkt voneinander unterschiedlichen Prognosegruppen zuweist. Die günstige Prognose der p16-positiven Tumoren wurde in diversen Studien auch auf ein schnelles und ausgeprägtes Ansprechen auf eine Radio(chemo)therapie (RCT) zurückgeführt. Insofern ist es fraglich, ob bei diesen Tumoren die etablierten Konzepte einer voll dosierten RCT und damit auch die entsprechend assoziierten Toxizitäten wirklich notwendig und ob Deeskalationen dieser Therapieansätze möglich sind. In der hier kommentierten Phase-II-Studie (E3311; NCT01898494) wurde ein pragmatischer Ansatz zur Deeskalation der adjuvanten Therapie bei p16-positiven cM0-Oropharynxkarzinomen nach transoraler Chirurgie getestet. Dabei wurde die adjuvante Therapie nach postoperativ determinierten Risikogruppen adaptiert appliziert. Alexander Rühle und Nils H. Nicolay sind im Februarheft von *Strahlenther Onkol* (Vol. 198 [2022], S. 400–403) bereits dieser wichtigen Frage nachgegangen. Eine kritische Zweitmeinung erscheint dem Herausgeber der Literaturkommentare in unserer Zeitschrift angemessen.

Studiendesign Patienten mit Oropharynxkarzinomen im Stadium III–IVA wurden zunächst transoral möglichst vollständig reseziert. Anschließend wurden sie in Risikogruppen unterteilt: Als „niedriges Risiko“ wurde dabei ein pT1–2-Stadium mit negativen Resektionsrändern (mindestens 3 mm) und pN0 oder pN1 (1 LK-Metastase bis maximal 3 cm, ohne extranodales Wachstum [ECE], kein perineurales Wachstum [PNI] oder lymphovaskuläre Infiltration [LVI]) definiert. Diese Patienten wurden nur nachgesorgt, sie erhielten keine adjuvante Therapie (Arm A).

Ein „hohes Risiko“ bedeutete – unabhängig vom T-Stadium – mindestens einen positiven Schnitttrand oder „extensive ECE“ (>1 mm) oder mehr als 4 befallene Lymphknoten. Diese Patienten erhielten eine adjuvante RCT (normofraktioniert 66 Gy, 7 Zyklen wöchentlich Cisplatin 40 mg/m² – Arm D). Ein „mittleres Risiko“ wurde unterstellt bei einem der folgenden Befunde: knappe Resektionsränder (<3 mm), minimale ECE (<1 mm), mindestens 1 LK-Metastase >3 cm, 2–4 LK-Metastasen (<6 cm) oder PNI/LVI. Diese Patienten wurden randomisiert zwischen einer „Standardtherapie“ (normofraktioniert 60 Gy – Arm C) und einer „deeskalierten Therapie“ (50 Gy – Arm B). Dabei wurde auch nach Raucherstatus stratifiziert.

Die Studie wurde auf „Nichtunterlegenheit“ des Arms B zu Arm C in Bezug auf das 2-Jahres-progressionsfreie Überleben (PFS) geplant. Neben diesem onkologischen Endpunkt wurden auch die Lebensqualität und die Schluckfähigkeit erfasst.

Für die Definition des Tumorbett-Boosts war die intraoperative invasive Tumorbasis entscheidend (nicht die präoperative radiologische intraluminal Tumorausbreitung), erweitert um einen Sicherheitsabstand von 3 bis 5 mm.

Die Definition der zervikalen Lymphabflüsse erfasste den befallenen und die direkt angrenzenden Level (z. B. wurden bei einer LK-Metastase in Level II auch die Level I und V mit konturiert). Die ipsilateralen retropharyngealen LK wurden eingeschlossen bei LK-Metastasen in Level II

Originalpublikation Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS et al (2022): 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* 40:138–149.

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

¹ Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie, Bremen/Westerstede, Deutschland

² Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, OE 8240, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland

oder einem Primarius mit Involvierung der posterioren pharyngealen Mukosa oder des posterioren Tonsillenbetts.

Die kontralateralen, nicht dissezierten Lymphabflüsse umfassten Level II, III und IV. Auf die Mitbehandlung dieser Lymphabflüsse konnte verzichtet werden bei einer invasiven Tumorbasis >1 cm von der Mittellinie (intraoperative Einschätzung). Bei pN2c-Ausbreitung oder ipsilateralen retropharyngealen LK-Metastasen waren die kontralateralen Lymphabflüsse in jedem Falle mit zu behandeln.

Ergebnisse Insgesamt wurden zwischen 2013 und 2017 359 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 38 in Arm A, 100 in Arm B, 108 in Arm C und 113 in Arm D. Das mediane Alter war 58 Jahre, fast 90 % waren männlich, zu 66 % war der Primarius in der Tonsillenloge gelegen. Fast alle Tumoren zeigten ein pT1/2-Ausdehnung, fast die Hälfte einen pN2b-Lymphknotenbefall (multiple ipsilaterale LK, <6 cm). Extranodales Wachstum wurde bei 37 % beschrieben, in ca. 3 % eine R1-Resektion.

Nach 35 Monaten Follow-up betrug das 2-Jahres-PFS 97 % in Arm A, 95 % in Arm B (50 Gy), 96 % in Arm C (60 Gy) und fast 91 % in Arm D. Im Arm C wurden keine lokoregionären Rückfälle beobachtet im Vergleich zu 2 in Arm B, allerdings erlitten 4 vs. 2 Patienten Fernmetastasen. Das 2-Jahres-OS betrug 100 % in Arm A, 99 % in Arm B (50 Gy), 98 % in Arm C und 96 % in Arm D.

Die Toxizität der adjuvanten Therapie unterschied sich jeweils signifikant zwischen den Behandlungsarmen und erreichte im Vergleich von Arm B, Arm C und Arm D für Grad 3 13 %/24 %/49 % und für Grad 4 2 %/0 %/11 %. Dabei stand erwartungsgemäß die orale Mukositis und Dysphagie im Vordergrund. Die Untersuchungen zur Lebensqualität (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck* [FACT-HN]) und zum Schlucken (*MD Anderson Dysphagia Index* [MDADI]) zeigten durch die Operation einen gleichmäßigen Abfall in allen Behandlungsarmen. Während sich die QoL der Patienten in Arm A dann zügig wieder erholte, fiel sie in den adjuvanten Behandlungsarmen zunächst weiter ab, um sich 6 Monate nach der Behandlung im Wesentlichen wieder normalisiert zu haben. Die MDADI-Werte hingegen blieben in den adjuvanten Therapiearmen auch 2 Jahre nach Abschluss der Therapie eingeschränkt, insbesondere im Vergleich zu Arm A.

Schlussfolgerungen der Autoren Bei HPV-induzierten Oropharynxkarzinom vom mittleren Risiko führen die primäre transorale Chirurgie und die reduzierte postoperative Radiotherapie (50 Gy, ohne simultane Chemotherapie) zu hohen Kurationsraten bei günstigen funktionellen Ergebnissen.

Kommentar

Die hier besprochene Studie reiht sich ein in eine Serie von Untersuchungen zur Deeskalation der Therapie bei HPV-induzierten Oropharynxkarzinomen (Übersicht in [1]). Dabei ist sie die erste Arbeit, die prospektiv die Möglichkeiten der Therapiestratifizierung nach transoralen, minimal-invasiver Chirurgie nutzt und analysiert. In diesem Zusammenhang werden bei der ersten Zwischenanalyse hervorragende Daten in den Kollektiven mit niedrigem Risiko ohne weitere adjuvante Therapie berichtet und bei intermediärem Risiko; sowohl nach Standardradiotherapie als auch nach auf 50 Gy deeskalierter Radiotherapie. Dabei sind folgende Aspekte wichtig zu berücksichtigen:

1. Es handelt sich um einen ersten Zwischenbericht der ersten prospektiven Phase-II-Studie. Methodisch kann deshalb noch kein neuer Therapiestandard definiert werden. Aktuell rekrutiert die Phase-III-Studie „*Post-operative Adjuvant Treatment for HPV-positive Tumours*“ (PATHOS, NCT02215265) 1100 Patienten, erste Auswertungen sind erst in ca. 3 Jahren zu erwarten. Dennoch sind die Ergebnisse der E3311 gut und konkludent, sodass eine Therapie nach diesen Vorgaben den Patienten individuell nach entsprechender Aufklärung angeboten werden kann.
2. Die Definition der Risikogruppen basiert noch auf der 7. Auflage der TNM-Klassifikation, berücksichtigt also noch nicht den p16-Status. Mittlerweile werden für p16-positive Oropharynxkarzinome in der 8. Auflage bis zu 4 befallene Lymphknoten, unabhängig von der Größe der Metastasen als „pN1“ klassifiziert. D.h., bei einer Übertragung dieser Ergebnisse in die klinische Praxis muss unbedingt der pathologische Bericht detailliert betrachtet und gewürdigt werden, um eine korrekte Zuordnung in die jeweiligen Risikogruppen zu ermöglichen.
3. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass von den operativen Studienzentren eine ausführliche und strikte Akkreditierung zur Qualitätssicherung der operativen Ergebnisse und zur histopathologischen Aufarbeitung der Präparate verlangt worden war. Ob sich die so erzielten operativen Ergebnisse auch in der klinischen Routineversorgung reproduzieren lassen, wird die Zukunft zeigen.
4. Bezüglich einer Zuweisung der Patienten in Risikogruppen anhand postoperativer, histopathologisch erhobener Kriterien bietet eine solche zwar die Chance auf eine eindeutige, gut reproduzierbare Klassifikation. Dieser Konzeption inhärent ist allerdings auch das Risiko des „overtreatment“ der Hochrisikogruppe: Die „extensive ECE“ (also mindestens 1 mm) war bezeichnenderweise der häufigste Grund für die Zuweisung in den „Hochrisikoarm“ D. Diese Gruppendifinition setzt eine Operation zwingend voraus, da eine präoperative radiologische Ab-

- schätzung eines solchen Befunds derzeit nicht verlässlich möglich ist. Es ist aber fraglich, ob bei diesen Hochrisikopatienten ein „trimodales“ Vorgehen, bestehend aus Chirurgie und postoperativer RCT, onkologisch wirklich notwendig ist oder ob in diesen Fällen nicht a priori auf die Tumorsektion zugunsten einer alleinigen definitiven RCT verzichtet werden kann. Dieses legen zumindest die ORATOR-Daten nahe (allerdings nach robotischer Chirurgie und bisher bei einem nur kleinen rekrutierten Patientenkollektiv), die bei ähnlichen onkologischen Ergebnissen signifikant weniger Toxizität im MDADI-Gesamtscore nach RCT im Vergleich zur primären Operation (70% zusätzlich adjuvante Therapie) zeigten [2].
5. Für die allein konservative Therapie der durch HPV induzierten Oropharynxkarzinome ist mittlerweile eindeutig belegt, dass der Standard eine cisplatinbasierte RCT ist und ein Ersatz von Cisplatin durch Cetuximab zu schlechteren onkologischen Ergebnissen führt [3, 4]. Große, prospektiv randomisierte Studien zur Deeskalation der Strahlendosis von 70 Gy in diesem Setting sind bislang noch nicht publiziert worden. In einem die kommentierte Studie im *JCO* begleitenden Editorial wird deshalb ein abgestuftes chirurgisches Vorgehen empfohlen, in dem primär eine Neck-Dissektion durchgeführt wird [5]. Bei Hochrisikokonstellation könnte dann die RCT ohne vorherige transorale Chirurgie appliziert werden. Ohne pathologische Risikofaktoren hingegen würden die Patienten zweizeitig die transorale Chirurgie und je nach Gesamtbefund eine entsprechend abgestufte (oder keine) adjuvante Therapie erhalten. Doch auch dieser „mehrzeitige chirurgische Ansatz“ kann kritisch hinterfragt werden, schließlich wäre die Neck-Dissektion bei der Mehrzahl der Patienten allein zur Risikostratifizierung notwendig. Nach primärer RCT ist sie onkologisch lediglich bei initial ausgedehntem Nodalbefall bei Tumorpersistenz auch 12 Wochen nach Therapieabschluss im PET-CT sinnvoll [6].

Zusammengefasst stellt die hier kommentierte Studie einen wichtigen Baustein zur Diskussion der Deintensivierung der Therapie bei ausgewählten Patienten nach transoraler Tumorsektion und Neck-Dissektion bei HPV-induzierten Oropharynxkarzinomen dar. Dennoch kann methodisch das Risiko einer Überbehandlung im Hochrisikokollektiv nicht aufgelöst werden (s. oben). Zudem wurde bei der adjuvanten Therapie in dieser Subgruppe keine Deeskalation versucht.

Fazit

1. Patienten, die mit einem HPV-induzierten Oropharynxkarzinom transoral operiert wurden und ein „niedriges Risikoprofil“ aufweisen (pT1–2, R0 [mindestens 3 mm], pN0/N1 [1 LK-Metastase bis maximal 3 cm, ohne ECE], Pn0, L0), benötigen keine adjuvante Therapie.
2. Patienten, die mit einem HPV-induzierten Oropharynxkarzinom transoral operiert wurden und ein „mittleres Risikoprofil“ aufweisen (knapp Resektionsränder [<3 mm], minimale ECE [<1 mm], mindestens 1 LK-Metastase >3 cm, 2–4 LK-Metastasen [<6 cm] oder Pn1/L1), sind zumindest in dieser Studie mit 50 Gy adjuvanter Radiotherapie ohne begleitende Chemotherapie ausreichend behandelt. Da hier erstmals Daten von dieser Phase-II-Studie vorliegen, kann ein solches risikoadaptiertes Konzept noch nicht zum klinischen Standard erklärt werden, sollte aus unserer Sicht aber bei ausgewählten Patienten nach entsprechender Aufklärung bereits in der klinischen Routine angeboten werden.
3. Ob auch bei Patienten mit hohem Risikoprofil eine Therapiedeeskalation möglich ist, wird derzeit in anderen Studien untersucht.

Robert Michael Hermann, Westerstede, und Hans Christiansen, Hannover

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt R.M. Hermann und H. Christiansen 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. Tawk B, Debus J, Abdollahi A (2022) Evolution of a paradigm switch in diagnosis and treatment of HPV-driven head and neck cancer—striking the balance between toxicity and cure. *Front Pharmacol* 12:753387
2. Nichols AC, Theurer J, Prisman E et al (2021) Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal



Geschichte der Hypofraktionierung und „die Tabelle an der Wand“

Thomas Brunner¹

Angenommen: 4. April 2022 / Online publiziert: 8. Juni 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Hintergrund Für die Körperstereotaxie (SBRT) ist die Einhaltung von Grenzdosen bzw. „dose constraints“ für Normalgewebsstrukturen (organs at risk, OARs) essenziell. Als relativ junge Technik in der Strahlentherapie, die im Verlaufe der vergangenen 20 Jahre etabliert wurde, waren solche Grenzwerte zwar gleichermaßen wichtig, aber auch schwer zu definieren. Bob Timmerman erläutert die Hintergründe der Entwicklung von „dose constraints“ für OARs. Und er fasst sie in ausführlichen Tabellen für die Hypofraktionierung in 1–15 Sitzungen für die relevanten Risikostrukturen zusammen [1].

Methoden Ein Vergleich zwischen häufig verwendeten Zusammenfassungen der Grenzwerte und ihrer klinischen Verbreitung wird durchgeführt. Dabei werden die geschichtlichen Hintergründe des revolutionären Bruchs verdeutlicht, die die Entwicklung der SBRT zu einer Zeit, als die Normofraktionierung noch dominierte beschreiben. Schließlich wird die Validierung dieser Grenzwerte durch prospektive Daten diskutiert.

Ergebnisse Das Ergebnis einer Abstimmung auf Twitter im professionellen Netzwerk @Radiation Nation zeigte, dass die Mehrheit der Teilnehmer an der Umfrage die von Timmerman entwickelten Tabellen verwendet und nicht die Alternativen. Zu Beginn der Ära der SBRT um die Jahrtausendwende wurde das linear-quadratische Modell für radiologische Berechnungen herangezogen. Wie sich jedoch für stark hypofraktionierte Grenzdosen von Risikoorganen herausstellte, war es dort nur bedingt brauchbar. Der Versuch,

ein alternatives „universelles Modell“ (eine Kombination des LQ-Modells mit dem viel älteren Multitarget-Modell) zu etablieren, fand keine Akzeptanz. Erst die prospektive RTOG-Studie 0236 für frühe, nichtkleinzellige Bronchi-alkarzinome konnte die auf einer sehr dünnen Datenbasis beruhenden, empirisch definierten Grenzwerte validieren. Im Laufe von 20 Jahren wurden diese Tabellen ständig überarbeitet und geben in der hier diskutierten Publikation die aktuell empfohlenen Grenzwerte getrennt für serielle und parallele Risikoorgane wieder.

Schlussfolgerung des Autors Im Laufe von zwei Jahrzehnten gelang es, die Dosisgrenzwerte für OARs von einer äußerst unsicheren Datenlage durch permanente Überarbeitung auf ein inzwischen solides Niveau zu bringen. Diese Werte sind nicht als absolut anzusehen, sondern müssen immer im Kontext der verwendeten Technik betrachtet werden, welche immer besser und immer mehr eine präzise Separation von Tumor und Normalgewebsstrukturen erlaubt.

Kommentar

In diesem Editorial kommentiert Bob Timmerman mit einer guten Prise Humor gewürzt die Entstehung und die Weiterentwicklung seiner detaillierten Tabellen für die SBRT zwischen 1 und 15 Fraktionen, ergänzt durch eine weitere Tabelle für 30 Fraktionen im Sinne einer Normofraktionierung [1]. Das Wesentliche der hier vorgestellten Arbeit sind selbstverständlich die Tabellen selbst, die eine äußerst wertvolle Quelle der Orientierung darstellen, um abzuschätzen, ob ein Bestrahlungsplan für eine stereotaktische Radiotherapie als verträglich eingeordnet werden kann. Es kann nicht genug betont werden, wie wichtig es ist, eine gute Kenntnis der Grenzwerte zu haben, um insbesondere Spättoxizitäten zu vermeiden. An dieser Stelle sei daran erinnert, dass der Autor selbst im Rahmen seiner Studien bei zentral sitzenden Lungentumoren die klinische Relevanz der „dose constraints“ unangenehm erfahren hat, da schwere Toxizität

Originalpublikation Timmerman R (2022) A story of hypofractionation and the table on the wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 112(1):4–21.

✉ Prof. Dr. med. Thomas Brunner
Thomas.brunner@medunigraz.at

¹ Vorstand der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Medizinische Universität Graz, Auenbrugger Platz 32, 8036 Graz, Österreich

ten auftraten [2]. Timmerman ist bescheiden genug, davon auszugehen, dass die von ihm entwickelten Tabellen vermutlich mit der Zeit von anderen abgelöst werden.

Der Vollständigkeit halber seien hier auch die wertvollen Tabellen der britischen Radioonkologen erwähnt [3], welche die beste Zusammenfassung von Grenzwerten auf europäischer Seite darstellen und ebenfalls bis zu 15 Fraktionen reichen. Ich kann wärmstens empfehlen, die Timmerman-Tabelle analog an der Wand und digital im Intranet der Klinik vorzuhalten, um zu gewährleisten, dass unsere Patienten maximal von der SBRT profitieren, ohne höhergradige Toxizitäten zu erleiden. Die AG Radiochirurgie und Stereotaxie der DEGRO hat das Ziel, mit ihren Publikationen und Aktivitäten zu einem flächendeckend hohen Qualitätsniveau für die Stereotaxie in den deutschsprachigen Ländern beizutragen [4–7].

Fazit

Das hier vorgestellte Tabellenwerk von Bob Timmerman stellt derzeit international den Goldstandard für die Bestimmung der Dosisgrenzwerte von Risikoorganen in der SBRT dar. Es wird weltweit von der Mehrheit der Radioonkologen für diesen Zweck benutzt.

Thomas Brunner, Graz

Interessenkonflikt T.B. Brunner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Timmerman R (2022) A story of hypofractionation and the table on the wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 112(1):4–21
2. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J et al (2006) Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 24(30):4833–4839
3. Hanna GG, McDonald F, Murray L, Harrow S, Landau D, Ahmed M et al (2018) UK consensus on normal tissue dose constraints for stereotactic radiotherapy: reply to Ghafoor et al. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 30(7):456
4. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U et al (2014) Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 190(1):26–33
5. Kocher M, Wittig A, Piroth MD, Treuer H, Seegenschmiedt H, Ruge M et al (2014) Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 190(6):521–532
6. Sterzing F, Brunner TB, Ernst I, Baus WW, Greve B, Herfarth K et al (2014) Stereotactic body radiotherapy for liver tumors: principles and practical guidelines of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 190(10):872–881
7. Guckenberger M, Baus WW, Blanck O, Combs SE, Debus J, Engenhart-Cabillic R 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

- squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol* 20:1349–1359
3. Gillison ML, Trotti AM, Harris J et al (2019) Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 393:40–50
 4. Mehanna H, Robinson M, Hartley A et al (2019) Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 393:51–60
 5. McDowell L, Magarey MJR, Rischin D (2022) Transoral surgery and deintensified adjuvant therapy: another step in determining its role in the management of human papillomavirus oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 40:114–117
 6. Hermann RM, Christiansen H, Rödel RM (2013) Lymph node positive head and neck carcinoma after curative radiochemotherapy: a long lasting debate on elective post-therapeutic neck dissections comes to a conclusion. *Cancer Radiother* 17:323–331