



Eine Monotherapie mit Immuncheckpointblockade führt bei Patienten mit Rektumkarzinom und Mikrosatelliteninstabilität zur klinischen Komplettremission

Markus Diefenhardt¹ · Emmanouil Fokas¹ · Claus Rödel¹

Angenommen: 18. Juli 2022 / Online publiziert: 11. August 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund Metastasierte kolorektale Karzinome mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz sprechen auf eine Immuncheckpointblockade bekannterweise gut an. Eine prospektive Phase-2-Studie (ClinicalTrials.gov: NCT04165772) testete den Einsatz des monoklonalen PD-1-Antikörpers („programmed cell death protein 1“) Dostarlimab als systemische Induktionstherapie vor geplanter Radiochemotherapie und Operation bei Patienten mit einem Mismatch-Reparatur-defizienten, lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom.

Methoden Dostarlimab wurde als Induktionstherapie über einen Zeitraum von 6 Monaten (alle 3 Wochen, insgesamt 9 Gaben) bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III bei nachgewiesener Mismatch-repair-Defizienz (immunhistochemischer Expressionsverlust von MLH1, MSH1, MSH6, PMS2) verabreicht. Anschließend sollten eine Standardradiochemotherapie und eine Operation erfolgen, es sei denn, nach Abschluss der Dostarlimabtherapie wurde ein klinisch vollständiges Ansprechen mittels digital-rektaler Untersuchung (DRU), Endoskopie und MRT des Beckens festgestellt. Als primäre Endpunkte wurden die anhaltende klinische Komplettremission 12 Monate nach Abschluss der Dostarlimabtherapie oder eine histopathologische Komplettremission (pCR) nach Dostarlimabtherapie und Operation mit oder ohne neoadjuvante Radiochemotherapie definiert.

Originalpublikation Cercek A, Lumish M, Sinopoli J et al (2022) PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med* 386:2363–2376. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201445>.

✉ Prof. Dr. Claus Rödel, MD
claus.roedel@kgu.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Deutschland

Ergebnisse Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung hatten 12 Patienten die Behandlung mit Dostarlimab abgeschlossen und wurden für mindestens 6 Monate nachbeobachtet. An Grad-1- und Grad-2-Nebenwirkungen traten Hautrötung (31%), Pruritus (25%), und Fatigue (25%) auf; höhergradige Toxizitäten wurden nicht berichtet. Alle 12 Patienten zeigten beim Restaging nach Induktionstherapie mit dem PD-1-Antikörper eine klinische Komplettremission auf Grundlage der DRU, der Rektoskopie, der MRT, einer FDG-PET und der Biopsie. Kein Patient erhielt daraufhin eine Radiochemotherapie oder eine Operation. Bei einer Nachbeobachtungszeit von 6 bis 25 Monaten (4 Patienten mit mindestens 12 Monaten) ist bislang kein lokales Wiederwachstum des Tumors („local regrowth“) oder eine Metastasierung aufgetreten.

Schlussfolgerungen der Autoren Bei Mismatch-Reparatur-defizientem, primärem Rektumkarzinom wurde durch eine Monotherapie mit dem PD-1-Inhibitor Dostarlimab eine hohe Rate an klinischer Komplettremission erreicht. Eine längere Nachbeobachtung ist allerdings erforderlich, um die Dauer des Ansprechens zu beurteilen.

Kommentar

Die Studie wurde kürzlich beim ASCO 2022 in Chicago vorgestellt und ist trotz geringer Patientenzahl und kurzer Nachbeobachtungszeit bereits im renommierten *New England Journal of Medicine* als Vollpublikation erschienen [1]. Im Vorfeld hatte eine Pilotstudie beim primären, nichtmetastasierten Kolonkarzinom mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) gezeigt, dass nach einer neoadjuvanten „Kurzzeit“-Immuntherapie mit nur einer Gabe Ipilimumab und 2 Gaben Nivolumab gefolgt von obligater Operation insgesamt 19 von 20 Patienten eine ausgeprägte Tumorrogression aufwiesen (Nachweis von < 10% residuellen, via-

blen Tumorzellen; [2]). Beim metastasierten MSI-H-Kolorektalkarzinom ist die Immuntherapie mittlerweile die empfohlene *First-line*-Therapie, nachdem die KEYNOTE-177-Phase-3-Studie bei besserer Verträglichkeit eine signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber der klassischen Chemotherapie (mFOLFOX6, FOLFIRI) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens gezeigt hat (median 16,5 vs. 8,2 Monate, HR 0,59, 95 %-CI 0,45–0,79; [3]).

Beim Rektumkarzinom gab es zu dieser seltenen molekularen Subgruppe von Patienten (nur ca. 5 % aller Enddarmkarzinome weisen eine MSI-H auf) bisher nur Einzelfallberichte, die aber schon eine hohe Effektivität der (neoadjuvanten) Immuntherapie nahelegten [4]. Die aktuelle, prospektive Phase-2-Studie testete nun eine auf 6 Monate prolongierte Immuninduktionstherapie mit der Option einer Watch-&-wait-Strategie bei Erreichen einer klinischen Komplettremission (cCR). Während dieser 6 Monate erfolgte ein engmaschiges Monitoring der Tumorantwort mittels repetitiver Endoskopien und Tumorbiopsien, MRT des Beckens und FDG-PET-CT, um einerseits frühzeitig ein fehlendes Ansprechen erkennen zu können und andererseits die spezifische Dynamik der Tumorregression eines rektalen Karzinoms mit MSI-H unter PD-1-Blockade zu untersuchen.

Interessanterweise wiesen 5 von 10 Patienten in den repetitiven Biopsien bereits 6 Wochen nach Therapiebeginn keine viablen Tumorzellen mehr auf, nach 3 Monaten zeigte die Endoskopie bei 5 von 12 Patienten eine cCR, während die FDG-PET-CT zu diesem Zeitpunkt bereits eine komplette SUV-Reduktion auf Hintergrundlevel aufwies. Demgegenüber entwickelten sich die Response-Kriterien in der MRT-Untersuchung verzögert. In translationalen Begleituntersuchungen war u. a. ein initialer Anstieg der PD-L1-Expression und der Expression von CD8+-T-Lymphozyten in Tumor- und Normalgewebe nach 6 Wochen zu erkennen, begleitet von einem Anstieg von CD20+-B-Lymphozyten als tertiäre lymphoide Strukturen im peritumoralen Stromagewebe.

Warum sind die Komplettremissionsraten der „neoadjuvanten“ Immuntherapie beim MSI-H-Rektumkarzinom so gut und teils deutlich besser als die neoadjuvante Immuntherapie bei anderen soliden Tumoren mit nachgewiesener Sensitivität gegenüber einer Checkpointblockade im metastasierten Setting (z. B. NSCLC, Melanom; [5])? Neben einer adäquaten molekularen Selektion (Expressionsverlust in mindestens 2 der 4 untersuchten Mismatch-Reparatur-Proteine, hohe tumorale Mutationslast) hat wahrscheinlich auch die lange, 6-monatige Dauer der Immuntherapie zu der hohen Rate an cCR beigetragen. Bekannterweise entwickelt sich nämlich das Tumorsprechen auf eine Immuntherapie verzögert über Wochen bis Monate [6], sodass das mittlerweile beim Rektumkarzinom etablierte lange In-

tervall von Therapiebeginn bis zur endgültigen Responsebeurteilung (analog den TNT-Regimen bei MSS-Tumoren) mit repetitivem Monitoring der Therapieantwort und selektiven W&W-Optionen eine ideale Studiensituation erlaubte [7].

Fazit Für die seltene molekulare Subgruppe von MSI-H-Rektumkarzinomen ist die (alleinige) Immuntherapie eine vielversprechende neue Option, deren Sicherheit und Wirksamkeit natürlich noch bei mehr Patienten über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum untersucht werden muss.

Markus Diefenhardt, Emmanouil Fokas, Claus Rödel, Frankfurt

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M. Diefenhardt, E. Fokas und C. Rödel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

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

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

Literatur

1. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J et al (2022) PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 386:2363–2376. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201445>
2. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK et al (2020) Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 26:566–576. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0805-8>
3. Diaz LA Jr., Shiu KK, Kim TW et al (2022) Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 23:659–670. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00197-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00197-8)
4. Trojan J, Stintzing S, Haase O et al (2021) Complete pathological response after neoadjuvant short-course immunotherapy with Ipilimumab and nivolumab in locally advanced MSI-H/dMMR rectal cancer. *Oncologist* 26:e2110–e2114. <https://doi.org/10.1002/onco.13955>
5. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA et al (2018) Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med* 24:1649–1654. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0197-1>



Salvage-Bestrahlung der Prostataloge: Mitbestrahlung der regionalen LK und Bedeutung der ADT

Felix Grabenbauer¹ · Michael Flentje¹

Angenommen: 18. August 2022 / Online publiziert: 9. September 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund Die Salvage-Radiotherapie der Prostataloge („prostate bed radiotherapy“, PBRT) bei steigendem oder anhaltendem PSA-Wert nach Prostatovesikulektomie (PVE) führt bei 70 % der Patienten zu anhaltender Progressionsfreiheit nach 5 Jahren. Die SPPORT-Studie untersuchte in einer 3-armigen Randomisierung, ob sich durch die Hinzunahme einer Androgendeprivationstherapie (ADT) über 4–6 Monate oder eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflüsse („pelvic lymph node radiotherapy“, PLNRT) mit ADT zusätzlich zur Standard-PBRT eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens erzielen ließe [1].

Methoden Aufgenommen wurden Patienten mit PSA-Persistenz oder steigenden PSA-Werten um 0,1–2,0 ng/ml nach PVE eines Adenoprostatakarzinoms (mit oder ohne Lymphknotendissektion). Entnommene Lymphknoten mussten tumorfrei sein. Weitere Einschlusskriterien waren eine pT2- oder pT3-Kategorie, ein Gleason-Score ≤ 9 und ein Zubrod Performance Status von 0 bis 1. Die Randomisierung erfolgte gleichgewichtet in drei Behandlungsarme: (1) Salvage-PBRT (1,8 Gy bis 64,8–70,2 Gy) vs. (2) PBRT plus Kurzzeit-ADT vs. (3) PBRT mit PLNRT (1,8–45 Gy auf regionale LK) plus Kurzzeit-ADT. Die ADT bestand aus einer Kombination von LHRH-Agonisten plus Flutamid oder Bicalutamid (50 mg oral/Tag) über 4–6 Monate vor RT bis zum Ende der RT. Primärer Endpunkt der Studie war die progressionsfreie Überlebensrate. Ein Ereignis wurde definiert als erstes Auftreten eines biochemischen Versa-

gens gemäß der Phoenix-Klassifikation (PSA ≥ 2 ng/ml über dem Nadir-PSA), klinisch fassbares Rezidiv (lokales Versagen, regionale Metastasierung, Fernmetastasierung) oder Tod (jeglicher Ursache).

Ergebnisse Randomisiert wurden von 2008 bis 2015 insgesamt 1792 Patienten, ausgewertet wurden 1716 Patienten. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,2 Jahren (IQR 6,6–9,4) betrug die 5-Jahres-Überlebensrate ohne Progression für die Patienten nach Standard-PBRT 70,9 % (95 %-CI 67,0–74,9), nach PBRT plus ADT 81,3 % (78,0–84,6) und nach PBRT mit PLNRT plus ADT 87,4 % (84,7–90,2). Damit war die zusätzliche Radiotherapie der pelvinen Lymphabflusswege in Kombination mit einer kurzen Androgendeprivation den beiden anderen Behandlungsarmen signifikant überlegen. In der Subgruppenanalyse betraf dies auch Patienten mit niedrigem PSA-Wert. Verbunden mit der Verbesserung der Progressionsfreiheit war eine signifikante Verlängerung der therapiefreien Zeit bis zur nächsten Salvage-Therapie. Das Gesamtüberleben war allerdings in allen drei Behandlungsgruppen praktisch identisch. Akute Toxizitäten (≤ 3 Monate nach der Strahlentherapie) von Grad 2 oder höher traten in Gruppe 3 signifikant häufiger auf (246 [44 %] von 563 Patienten) als in Gruppe 2 (201 [36 %] von 563; $p=0,0034$), dort wiederum häufiger als in Gruppe 1 (98 [18 %] von 547; $p<0,0001$). Die Spättoxizität (>3 Monate nach der Strahlentherapie) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, lediglich in Gruppe 3 mit der Bestrahlung des Lymphabflussgebiets zeigten sich vermehrt hämatologische Nebenwirkungen von Grad 2 oder höher ($p=0,0060$).

Schlussfolgerung der Autoren Die Daten bestätigen, dass vor allem die Kurzzeit-ADT zusätzlich zur Salvage-Bestrahlung der Prostataloge, aber auch die zusätzliche Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege in Kombination mit einer ADT über 4–6 Monate eine bedeutsame Reduktion der Progressionsraten nach PSA-Rezidiv bewirken.

Originalpublikation Pollack A, Karrison TG, Balogh AG et al (2022) The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet* 399:1886–1901.

✉ Dr. Felix Grabenbauer
grabenbaue_f@ukw.de

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Uniklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Str. 11, 97080 Würzburg, Deutschland

Kommentar

In bisherigen Studien (GETUG, TROG, RADICALS) wurde im adjuvanten Setting nach PVE bereits der Vergleich bezüglich Effektivität und Sicherheit einer adjuvanten Radiotherapie vs. Observation mit ggf. Salvage-RT untersucht. Auf Grundlage der drei randomisierten, prospektiven Studien hat sich die frühe Salvage-Radiotherapie im Rezidiv gegen die adjuvante Bestrahlung durchgesetzt, was dem Vorgehen nach RADICALS-Studie entspricht [2].

Nach wie vor gibt es keine eindeutigen Empfehlungen bezüglich der Einbeziehung von Lymphknoten in die Salvage-Bestrahlungen, im Englischen „whole pelvic radiotherapy“ (WPRT). Schon 2018 zeigten Pollack et al. mit dieser Behandlungsmodalität eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Rahmen der SPPORT-Studie. Das Follow-up wurde fortgeführt, um die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen besser abbilden zu können. In der Studie wurde erstmalig die Salvage-Bestrahlung inklusive Erfassung der pelvinen Lymphknoten plus ADT prospektiv untersucht, angelehnt wurde das Design an die RTOG-9413-Studie, in der eine primäre WPRT mit neoadjuvanter AHT das PFS verlängerte, wenn auch nicht effektiver als in der Gruppe mit alleiniger Bestrahlung der Loge und adjuvanter AHT für 2 Jahre [3].

Die Studienqualität scheint gesichert. 87 % der Patienten erhielten in der SPPORT-Studie eine IMRT und die Bestrahlungsdaten und Pläne zeigten bei zentraler Prüfung eine hohe Protokolltreue. Eine Besonderheit ist die Anwendung der Phoenix-Kriterien (Therapieversagen bei $PSA > 2 \text{ ng/ml}$ über Nadir) auch beim PSA-Rezidiv nach PVE. Die Autoren begründen dies im Vergleich zu niedrigeren Schwellen (gebräuchlich 0,4 oder 0,5 ng/ml) mit der besseren Korrelation zu klinischen Endpunkten.

Die beste Rate an progressionsfreiem Überleben nach fünf Jahren erreichte in der SPPORT-Studie der Studienarm mit Erweiterung des Bestrahlungsfelds um das Gebiet der pelvinen Lymphknoten mit zusätzlicher (neoadjuvanter) Kurzzeit-ADT. Anhand der Follow-up-Daten mit einer Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren zeigt sich vergleichend zwischen Gruppe 2 (PBRT+ADT) und Gruppe 3 (PBRT+PLNRT+ADT) ein Rückgang der Signifikanz von $p < 0,00027$ (PFS 81,3 % vs. 87,4 %; 5 Jahre) auf $p < 0,048$ (PFS 71,8 % vs. 76,9 %; 8 Jahre), womit ein gewisser Rückgang des Effekts in größerem Zeitabstand abgebildet wird.

Die Bestrahlung der Prostataloge erfolgte hier im Median mit 68,4 Gy (ED 1,8 Gy). Bei Vorgabe der Bestrahlungsdosis von 64,8 bis 70,2 Gy berufen sich die Untersucher auf einen positiven Dose-response-Effekt unter Dosisescalation [4]. Dem gegenüber stehen Daten der zweiarmligen SAKK-09/10-Studie, in der sich die Behandlungsarme mit 64 Gy oder 70 Gy (ED 2 Gy) nicht in progressionsfreiem Überleben unterschieden [5]. Allerdings war die SAKK-Studie

gepowert für ein Low-risk-Patientengut mit kleinem High-risk-Kollektiv, wohingegen in einer Studie aus Peking von Qi et al. ein positiver Effekt für die Dosisescalation mit 72 Gy bei Gleason 8+ gezeigt wurde [6]. Zumindest in der Low-risk-Gruppe ist eine weitere (konventionelle) Dosisescalation im Tumorbett fraglich.

Eine weitere Überlegung in diesem Setting ist die gezielte hoch dosierte/hypofraktionierte Bestrahlung an Prostata oder Lymphknoten. Für eine hypofraktionierte Bestrahlung der Prostata spricht die Beziehung der α/β -Werte von Zielstruktur und umliegender Gewebe bei α/β -Werten der Prostatatumoren von 1,5 Gy und umliegender Organe wie Urethra, Blase oder Rektum von 3 bis 6 Gy. Gründe, die gegen die Hypofraktionierung sprechen, sind eine mögliche Steigerung der Nebenwirkungen, insbesondere an neurovasculärem Bündel (sofern verblieben) und vesikourethraler Anastomose. Daten zur stereotaktischen Salvage-Bestrahlung sind derzeit noch unterrepräsentiert, zumal die Qualität der Daten noch nicht für eine richtungweisende Aussage ausreicht [7].

Da durch die Bestrahlung der Lymphknoten mit 45 Gy eine gesteigerte Rate an progressionsfreiem Überleben erlangt wird, die aber langfristig tendenziell an Effekt zu verlieren scheint, ist zu erwägen, dass die applizierte Dosis teilweise keinen nachhaltigen Effekt auf befallene Lymphknotenstationen hat. Das Staging vor Studieneinschluss umfasste entsprechend dem Rekrutierungszeitraum ein CT von Abdomen/Becken und eine Tc-99m-Skelettszintigraphie, die Methode der PSMA-PET-CT war zu dieser Zeit nicht ausreichend etabliert. Damit sind die heutigen Möglichkeiten zur Anpassung von Dosis (SIB) und Zielvolumen [8] sowie zur Stratifizierung von Risikogruppen [9] nicht eingegangen. Ein Einbeziehen der PSMA-Diagnostik könnte ein nächster Schritt zur Verbesserung der Salvage-Therapie sein. Für eine Kurzzeitandrogenblockade liefern die Daten der SPPORT-Studie und der vorhandenen übrigen Studien jedoch Unterstützung, da die absolute Senkung der Progressionsrate die Notwendigkeit einer intensiveren AHT bei Sekundärprogress signifikant reduziert. Möglicherweise ist es ein valider Behandlungsansatz, zumindest den Lymphabfluss erst im Falle eines erneuten Rezidivs nach PET-Bildgebung intensiviert zu bestrahlen.

Fazit

Sowohl die Kurzzeit-ADT als auch (in geringerem Maße) die RT der pelvinen regionalen Lymphknoten verbessern die Progressionsfreiheit bei Salvage-RT wegen PSA-Anstieg. Für Patienten bedeutet dies zwar keinen Überlebensvorteil, aber eine wesentlich längere therapiefreie Zeit bis zur nächsten Salvage-Therapie. Diese Vorteile sind gegen die leicht erhöhte Rate an Nebenwirkungen abzuwä-

gen. Die aktuelle S3-Leitlinie von Oktober 2021 empfiehlt, dass Patienten mit Indikation zur Salvage-RT bei einem PSA > 0,7 ng/ml eine zusätzliche ADT angeboten werden soll. Die SPPORT-Studie bestätigt letztendlich diese Empfehlung und liefert weitere Informationen, die für eine Beratung der Patienten im Sinne eines „shared decision-making“ hilfreich sind. Offen bleibt allerdings weiterhin die Frage, welche Bedeutung das Staging mittels PSMA-PET in der Primär- und Rezidivdiagnostik für die Therapieentscheidung bei Salvage-RT hat.

Felix Grabenbauer, Michael Flentje, Würzburg

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt F. Grabenbauer und M. Flentje 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

- Pollack A, Karrison TG, Balogh AG et al (2022) The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet* 399:1886–1901
- Vale CL 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* 396:1422–1431. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31952-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31952-8)
- Roach M et al (2018) Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19(11):1504–1515. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30528-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30528-X)
- Pisansky TM et al (2016) Salvage radiation therapy dose response for biochemical failure of prostate cancer after prostatectomy—A multi-institutional observational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96(5):1046–1053. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.08.043>
- Ghadjar P et al (2021) Dose-intensified versus conventional-dose salvage radiotherapy for biochemically recurrent prostate cancer after prostatectomy: the SAKK 09/10 randomized phase 3 trial. *Eur Urol* 80(3):306–315. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.05.033>
- Qi X et al (2020) Toxicity and biochemical outcomes of dose-intensified postoperative radiation therapy for prostate cancer: results of a randomized phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 106(2):282–290. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.09.047>
- Schröder C et al (2022) Stereotactic radiotherapy after radical prostatectomy in patients with prostate cancer in the adjuvant or salvage setting: a systematic review. *Cancers (Basel)* 14(3):696. <https://doi.org/10.3390/cancers14030696>
- Emmett L et al (2017) Treatment outcomes from 68ga-PSMA PET/CT-informed salvage radiation treatment in men with rising PSA after radical prostatectomy: prognostic value of a negative PSMA PET. *J Nucl Med* 58(12):1972–1976. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.196683>
- Bottke D et al (2021) Changes of radiation treatment concept based on 68ga-PSMA-11-PET/CT in early PSA-recurrences after radical prostatectomy. *Front Oncol* 11:665304. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.665304>



Boost und Hypofraktionierung beim DCIS

Jürgen Dunst¹ · David Krug¹

Angenommen: 26. September 2022 / Online publiziert: 20. Oktober 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund Für Patientinnen mit DCIS ist die postoperative Radiotherapie nach der aktuellen S3-Leitlinie zwar kein obligater Bestandteil bei brusterhaltender Therapie, aber sie die beste Maßnahme zur Senkung des Rückfallrisikos und wird als individuelle Maßnahme empfohlen [5]. Der Stellenwert des Boosts ist, anders als bei invasiven Karzinomen, bislang unklar; in der Leitlinie wird sinngemäß nur die Strahlentherapie der ganzen Brust ohne Boost empfohlen [5]. Die jetzt publizierten Daten der BIG/TROG-Studie zeigen, dass auch beim DCIS ein Boost das Rückfallrisiko weiter senken kann [2].

Patienten und Methodik Die BIG-3-07/TROG-07.01-Studie ist eine randomisierte Therapiestudie, an der sich 136 Einrichtungen aus 11 Ländern beteiligten. Patientinnen mit Non-low-risk-DCIS und freien Resektionsrändern (>1 mm) nach brusterhaltender Op. wurden randomisiert zwischen Ganzbrustbestrahlung ohne bzw. mit Boost. Eine zweite Randomisierung zur Fraktionierung (konventionelle Fraktionierung mit 50 Gy in 25 Fraktionen oder Hypofraktionierung mit 42,5 Gy in 16 Fraktionen) war möglich; alternativ konnten sich alle Zentren vor Studienbeginn für eines der beiden Fraktionierungsregime entscheiden und dann alle Patientinnen so behandeln. Der Boost wurde immer nach der Ganzbrustbestrahlung mit einer Dosis von 16 Gy in 8 Fraktionen appliziert. Non-low-risk-DCIS war definiert als das Vorliegen von mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: Alter <50 Jahre, palpabler Tumor/Symptome, Durchmesser ≥ 15 mm, Multifokalität, Kerngrad („intermediate/high nuclear grade“), zentrale Ne-

krose, Komedonekrose, freier Resektionsrand < 10 mm. Eine endokrine Therapie (mit Tamoxifen) war erlaubt. Als Studienhypothese wurde eine Verbesserung der In-Brust-Tumorkontrolle nach 5 Jahren durch den Boost von 93 auf 96 % (HR 0,56) angenommen.

Ergebnisse Zwischen Juni 2007 und Juni 2014 wurden 1608 Patientinnen in die Studie aufgenommen. Von den Patientinnen wurden 503 bezüglich Boost und Fraktionierung randomisiert, 581 wurden randomisiert für den Boost bei Vorauswahl für konventionelle Fraktionierung und 524 randomisiert bei Vorauswahl für Hypofraktionierung. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil durch den Boost im Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle: Die Lokalrezidivrate in der Brust nach 5 Jahren betrug 7,3 % ohne Boost vs. 2,9 % mit Boost (HR 0,47, $p=0,00031$). Insgesamt war der Effekt des Boosts also besser als erwartet (HR 0,47, die statistische Planung ging ja von 0,56 aus). Die verbesserte lokale Kontrolle war verbunden mit einem verbesserten krankheitsfreien Überleben nach 5 Jahren (89,6 % ohne Boost vs. 93,7 % mit Boost, HR 0,63, $p=0,004$). Erwartungsgemäß bestand kein Effekt auf das Überleben (5-J-Überleben 98,2 % ohne Boost vs. 99,0 % mit Boost, HR 0,81, $p=n.s.$). In multivariater Analyse war der Boost der wichtigste Prognosefaktor für ein intramammäres Rezidiv; der einzige weitere Risikofaktor war die Tumorgroße.

Allerdings war der Boost auch mit signifikant mehr Nebenwirkungen verbunden. Relevante Spätfolgen, vor allem Brustschmerzen und Induration/Fibrose, waren zwar selten, aber die absolute Zunahme von Grad-2–4-Spätfolgen (plus 11 %) war höher als die Reduktion der Lokalrezidive (minus 3,4 %). Wenn man nur Spätfolgen von Grad 3–4 betrachtet (und Grad-2-Spätfolgen außer Acht lässt), sah das etwas günstiger aus (Zunahme etwa 0,5 %).

Es bestand kein signifikanter Einfluss der Fraktionierung auf die Ergebnisse. Bei Patientinnen, die bezüglich der Fraktionierung randomisiert wurden, betrug das 5-J-DFS 90 % bei konventioneller Fraktionierung vs. 92,4 % bei Hypofraktionierung; in der Gesamtgruppe aller Patientinnen

Originalpublikation Chua BH, Link EK, Kunkler IH et al (2022) Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3–07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 400:431–440.

✉ Jürgen Dunst
juergen.dunst@uksh.de

¹ Klinik für Strahlentherapie Kiel, UKSH, Kiel, Deutschland

war das 5-J-DFS 91,0 % bei konventioneller Fraktionierung vs. 92,4 % bei Hypofraktionierung.

Schlussfolgerungen Die Autoren folgern, dass erstens ein Boost auch beim DCIS die lokale Kontrolle optimiert und dass zweitens Hypofraktionierung auch beim DCIS sinnvoll ist.

Kommentar

Die adjuvante Strahlentherapie nach brusterhaltender Op. ist auch beim DCIS die beste Maßnahme zur Senkung des Rückfallrisikos in der Brust. Die höchste Evidenz stammt aus der Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) von 2010 [4]. In diese Metaanalyse gingen Daten aus vier randomisierten Studien mit 3729 Patientinnen ein. Die Bestrahlung der Brust (ein Boost war in diesen Studien nicht erlaubt bzw. nicht vorgesehen) reduzierte das Rückfallrisiko nach 10 Jahren von 28,1 auf 12,9 % (HR 0,46). Die wichtigste Studie der letzten Jahre war die RTOG-9804-Studie, die in der EBCTCG-Metaanalyse noch nicht berücksichtigt wurde und in der Patientinnen mit Low-risk-DCIS untersucht wurden [7, 8]. Die Strahlentherapie der Brust senkte das Rückfallrisiko zunächst sehr beeindruckend (HR 0,11) von 6,7 auf 0,9 % nach 7 Jahren [7]. In der kürzlich publizierten Langzeitauswertung nach 15 Jahren war der absolute Effekt zwar stabil mit einer Rezidivreduktion von 15,1 auf 7,1 % nach 15 Jahren, der relative Effekt nahm jedoch durch den verzögerten Anstieg der Rezidive im Bestrahlungsarm ab (HR 0,36; [8]). In der multivariaten Analyse war der Effekt der Strahlentherapie stärker als der Effekt von Tamoxifen (HR 0,34 für RT bzw. 0,44 für Tamoxifen; Tamoxifen war nicht obligat, aber erlaubt und war bei 69 % der Patientinnen in beiden Armen eingesetzt worden). Spättoxizitäten von Grad 3 oder höher waren in beiden Armen (mit und ohne RT) 4 %. Die Strahlentherapie der ganzen Brust ist also weiterhin das effektivste Verfahren zur Rezidivreduktion und sie ist (nach den Daten von RTOG 9804) sehr gut verträglich.

Der Stellenwert des Boosts war bisher aber schwieriger zu bewerten. Es gab bisher keine randomisierten Studien, und Metaanalysen aus retrospektiven Studien und großen Kohortenanalysen zeigten nur einen geringen oder keinen Effekt (HR etwa 0,7 bis 0,9) oder einen Effekt nur bei positiven Rändern [9, 10]. Daneben gibt es auch theoretische Argumente gegen den Boost; das Rezidivmuster beim DCIS ist nämlich weniger eindeutig als bei invasiven Karzinomen, bei denen viele Rezidive „echte“ Lokalrezidive sind, während es beim DCIS überwiegend um neue Tumoren geht.

Dass die BIG- und TROG-Studiengruppen also eine randomisierte Studie gestartet und außerdem einen ziemlich

starken Effekt (HR 0,56 als Studienhypothese; stärker als in bekannten retrospektiven Analysen) angenommen haben, ist mutig und bewundernswert. Dass diese Studie dann auch noch einen stärkeren Effekt als erwartet zeigt, ist überraschend und beeindruckend. Das unterstreicht den Stellenwert der Strahlentherapie beim DCIS. Die Bedeutung der Studie wird ferner unterstrichen durch die Tatsache, dass sie im selben Heft mit einem Kommentar gewürdigt wurde [3]. Die Kommentatoren sind allerdings etwas zurückhaltender in der Bewertung und sehen die Daten zur Hypofraktionierung als wichtigstes Studienergebnis. Aus unserer Sicht ergeben sich für den praktischen Alltag folgende Konsequenzen:

- Die Strahlentherapie ist bei der brusterhaltenden Therapie die beste Maßnahme zur Senkung des Rückfallrisikos in der Brust; das gilt auch für das DCIS.
- Der hier beobachtete relative Effekt des Boosts ist vergleichbar mit dem relativen Effekt bei invasiven Karzinomen, wie er in der EORTC-Studie beobachtet wurde. Indirekt betätigen diese aktuellen Daten daher auch die schon sehr alten Boost-Daten der EORTC-Studie und der Lyon-Studie [1, 11]. Die absolute Risikoreduktion fällt aber geringer aus als bei der Ganzbrustbestrahlung und in den älteren Boost-Studien beim invasiven Karzinom. Eine Risikosenkung um 4 % entspricht einer „number needed to treat“ von 25 zur Verhinderung eines Lokalrezidivs bzw. ca. 50 zur Verhinderung eines invasiven Rezidivs.
- Ganz nebenwirkungsfrei war der Boost in dieser Studie nicht, insbesondere waren die hier applizierten 16 Gy mit signifikant mehr Spätfolgen assoziiert, wenngleich bezüglich der Grad-3–4-Fibrosen etwas geringer als in der EORTC-Studie [12]. Die Kommentatoren empfehlen eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung und die Einbeziehung der Patientin in die Entscheidung im Sinne eines „shared decision making“.
- Aus heutiger Sicht ist ein sequenzieller Boost mit 16 Gy sicher nicht mehr das Optimum. Es gibt gute Argumente für einen simultanen Boost, aber bisher noch keine belastbaren Daten. Die ersten Ergebnisse der RTOG-1005-Studie (sequenzieller vs. simultan-integrierter Boost bei invasiven Karzinomen) werden in diesem Jahr auf dem ASTRO-Kongress vorgestellt werden.
- Die wichtigste Botschaft der Studie (und in diesem Punkt stimmen wir den Kommentatoren eindeutig zu) ist sicher die Gleichwertigkeit der Hypofraktionierung auch beim DCIS. Das war aus Subgruppenanalysen und retrospektiven Daten zwar anzunehmen, wurde jetzt aber erstmals mit höchster Evidenz belegt [6]. Und das sollte auch in der täglichen Praxis konsequent umgesetzt werden!
- Die Daten sprechen insgesamt dafür, dass man die bei invasiven Karzinomen eingesetzten Dosierungs- und Frak-

tionierungskonzepte auch beim DCIS verwenden kann und sollte. Dazu wird es hoffentlich demnächst auch entsprechende Empfehlungen der Fachgesellschaften geben.

Fazit

Strahlentherapie ist auch beim DCIS sehr effektiv und gut verträglich. Ein Boost ist auch beim DCIS mit Risikofaktoren sinnvoll und sollte individuell abgewogen werden. Und: Hypofraktionierung ist auch beim DCIS die Fraktionierung der ersten Wahl.

Jürgen Dunst & David Krug, Kiel

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt J. Dunst 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

1. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al (2015) Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:47–56
2. Chua BH, Link EK, Kunkler IH et al (2022) Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3–07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multi-centre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 400:431–440
3. Coles CE, Chatterjee S, Jaggi R, Kirby AM (2022) Breast radiotherapy for ductal carcinoma in situ: could less be more? *Lancet* 400:408–411
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2010) Overview of the randomised trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 41:162–177
5. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4. von Juni 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf. Zugriff 9. Sept. 2022
6. Marta GN, Riera R, Pacheco RL et al (2022) Moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast* 62:84–89
7. McCormick B, Winter KA, Woodward W et al (2021) Randomized phase III trial evaluating radiation following surgical excision for good-risk ductal carcinoma in situ: long-term report from NRG oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol* 39:3574–3582
8. McCormick B, Winter K, Hudis C et al (2015) RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 33:709–715
9. Moran MS, Zhao Y, Ma S et al (2017) Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole-breast radiotherapy. *JAMA Oncol* 3:1060–1068
10. Nilsson C, Valachis A (2015) The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol* 114:50–55
11. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al (1997) Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15:963–968
12. Vrieling C, Collette L, Fourquet A et al (1999) The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC “boost versus no boost” trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:677–685

6. Le DT, Durham JN, Smith KN et al (2017) Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409–413. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>
7. Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R et al (2021) International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 18:805–816. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00538-5>