



Gute Therapieverträglichkeit und Lebensqualität nach primär organerhaltender Therapie des frühen Rektumkarzinoms: Ergebnisse der TREC-Studie

Georg W. Wurschi^{1,2} · Andrea Wittig¹

Angenommen: 22. März 2023 / Online publiziert: 21. April 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Hintergrund Beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom sind verschiedene Konzepte mit intendiertem Organerhalt im Rahmen klinischer Studien erfolgreich geprüft worden. Die vielversprechenden Komplettremissionsraten und die gute Verträglichkeit lassen dieses Vorgehen in Deutschland zunehmend zum Standard werden. Bei frühen Tumorstadien (Union internationale contre le cancer, UICC, Stadium I bzw. T1/T2-N0-Tumoren) ist bisher die primäre Resektion hingegen Therapie der Wahl, birgt aber gerade bei multimorbiden alten Patienten ein höheres Op.-assoziiertes Nebenwirkungsrisiko. Für diese Patientengruppe sind bisher nur wenige Arbeiten verfügbar und insbesondere der Organerhalt wird im UICC-Stadium I dabei kaum betrachtet.

Die britische TREC-Studie untersuchte ein organerhaltendes Vorgehen beim Adenokarzinom des Rektums im UICC-Stadium I. Eine Kurzzeitbestrahlung (5 × 5 Gy) mit anschließender transanaler endoskopischer Resektion wurde randomisiert mit einer totalen mesorektalen Exzision (TME) verglichen [2]. In der jetzt publizierten Unteranalyse der Studie wird auf die Verträglichkeit und das onkologische Outcome im 3-Jahres-Follow-up bei älteren Patienten fokussiert. In dieser Arbeit wurde die Subgruppe der Pa-

tienten mit organerhaltender Therapie ausgewertet, zudem weitere Patienten aus einem sekundären Register, die aufgrund mangelnder Operabilität nicht randomisiert werden konnten [4].

Patienten und Methodik In der Studie wurden 61 Patienten aufgrund von Komorbiditäten, Gebrechlichkeit oder Alter als nicht operabel eingestuft und folglich nicht randomisiert. Diese wurden in ein sekundäres Register eingeschlossen und nach organerhaltender Therapie mit standardisierten Fragebögen zur Lebensqualität und (kolorektalen) Funktionalität (EORTC-QLQ C30 & CR29, COREFO, EQ-5D-3L) für 36 Monate nachverfolgt. Die Patienten in dem Register wurden im Rahmen der Studie mit zwei weiteren Patientengruppen verglichen: mit (a) 27/123 Patienten, die in der TREC-Studie dem Arm zugeordnet wurden, der das organerhaltende Vorgehen beinhaltete, und (b) einer gleichaltrigen Referenzkohorte der britischen Bevölkerung.

Ergebnisse Patienten in der Registerstudie waren älter als diejenigen in der randomisierten Studie (mittleres Alter 74 Jahre, Interquartilabstand [IQR] 67–80 Jahre). Bei den nicht randomisierten Patienten war nach 3 Jahren ein Organerhalt in 92 % der Fälle möglich bei einer rezidivfreien Überlebensrate der Kohorte von 91 %. Innerhalb der 3 Jahre waren 9 Patienten verstorben, davon 5 an nicht karzinomassoziierten Ursachen. Patienten in der Registerstudie schnitten prätherapeutisch (Baseline) und in der Nachsorge hinsichtlich der Lebensqualität und anderer sozial/physisch bzw. funktionell relevanter Scores schlechter ab als die Patienten, bei denen die Randomisation erfolgte.

Vor Therapiebeginn hatten die Registerpatienten einen höheren Score als der alterskorrigierte Durchschnitt der britischen Bevölkerung ohne Tumordiagnose. Patienten in der Registerstudie hatten keine klinisch relevant schlechtere Lebensqualität oder Funktionswerte als Patienten in der randomisierten Studie (>10 Punkte). In sozialen und funktionellen Items waren in beiden Gruppen zwischen-

Originalpublikation Gilbert A, Homer A, Brock K et al (2022) Quality-of-life outcomes in older patients with early-stage rectal cancer receiving organ-preserving treatment with hypofractionated short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery (TREC): non-randomised registry of patients unsuitable for total mesorectal excision. *Lancet Healthy Longev* 3:e825–38.

✉ Georg W. Wurschi
georg.wurschi@med.uni-jena.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

² Clinician Scientist Programm, Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

zeitlich Beeinträchtigungen nachweisbar, die sich jedoch binnen 6–12 Monaten normalisierten. Hinsichtlich Stuhlinkontinenz bzw. -unregelmäßigkeiten waren nach 36 Monaten noch leichte Beeinträchtigungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auszumachen. Hinsichtlich sexueller Funktion scheint ebenfalls eine geringe Beeinträchtigung vorzuliegen, allerdings lagen diese Angaben nur von einem geringen Teil der Patienten vor.

Schlussfolgerungen der Autoren Die Autoren finden eine gute Verträglichkeit des Konzepts der hypofraktionierten Strahlentherapie mit transanaler endoskopischer Resektion bei hohen Raten hinsichtlich Organerhalt und gutem Funktionsstatus. Sie empfehlen diese Therapiealternative insbesondere für Patienten mit hohem Op.-Risiko.

Kommentar

Unseres Erachtens wird mit dieser Analyse ein vielversprechender Ansatz zur risikoadaptierten Therapie des Stadium-I-Rektumkarzinoms bei älteren Patienten vorgestellt. Neben dem onkologischen Outcome müssen in dieser, in Zukunft immer größer werdenden, Patientengruppe Risikobewertung und Durchführbarkeit der Therapie vor dem Hintergrund von Komorbiditäten und Gebrechlichkeit gewichtet werden. Kurze Krankenhausaufenthalte und der Verzicht auf invasive Prozeduren sind dabei ein Schlüssel zum Erfolg und werden in diesem Protokoll aufgegriffen.

In dem relativ kleinen Kollektiv zeigten sich gleichwertige Ergebnisse hinsichtlich der Rezidivrate (10% im 3-Jahres-Follow-up) verglichen mit Ergebnissen nach TME oder endoskopischer Resektion nach hypofraktionierter Strahlentherapie im Stadium I [5, 9, 10].

Das Vorgehen der britischen Studiengruppe fokussiert sich auf frühe Tumorstadien und steht damit im Kontrast zu den Studien zum intendierten Organerhalt beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (UICC-Stadien II/III), wie bspw. OPRA [3] oder der aktuellen CAO/ARO/AIO-16 Studie. Bei diesen wird die notwendige Therapieeskalation zur Sicherstellung einer längerfristigen Tumorkontrolle mittels umfangreicher Systemtherapie erreicht, die bei älteren Patientenkollektiven aufgrund internistischer Komorbiditäten und eingeschränkter Verträglichkeit möglicherweise schwer realisierbar ist.

Eine klinisch praktikable Stratifizierung von „Gebrechlichkeit“ ist für die Identifizierung von Patienten mit geringer funktioneller Reserve, die nicht von einer Operation profitieren, entscheidend [1, 8]. Hierfür existieren neben dem komplexen „Comprehensive Geriatric Assessment“ (CGA) kompaktere geriatrische Testmodule, die auch von den europäischen und amerikanischen chirurgischen bzw. geriatrischen Fachgruppen beim Rektumkarzinom emp-

fohlen werden [6] und Gegenstand aktueller klinischer Prüfungen sind [7].

Im Stadium I ist in Deutschland die primäre Resektion nach wie vor Leitlinienstandard. Es bedarf zusätzlicher Evidenz, um das insbesondere funktionell vorteilhafte Konzept durchzusetzen. Einen Beitrag hierzu wird die aktuell laufende Folgestudie „STAR TREC“ (NCT02945566) liefern.

Fazit

Die Autoren um Gilbert et al. fokussieren in dieser Subgruppenanalyse der TREC-Studie auf die Gruppe älterer und gebrechlicherer Patienten, für die durch eine hypofraktionierte Bestrahlung mit organerhaltender Resektion im Vergleich zur TME eine überzeugend gute Verträglichkeit bei vergleichbarem onkologischem Ergebnis erreicht wird.

Georg W. Wurschi und Andrea Wittig, Jena

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt G.W. Wurschi und A. Wittig 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. Aquina CT, Mohile SG, Tejani MA et al (2017) The impact of age on complications, survival, and cause of death following colon cancer surgery. *Br J Cancer* 116:389–397
2. Bach SP, Gilbert A, Brock K et al (2021) Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 6:92–105
3. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ et al (2022) Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 40:2546–2556
4. Gilbert A, Homer A, Brock K et al (2022) Quality-of-life outcomes in older patients with early-stage rectal cancer receiving organ-preserving treatment with hypofractionated short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery (TREC): non-ran-



Re-Bestrahlung und Bevacizumab – wirksame Partner bei rezidiviertem Glioblastom

Clemens Seidel¹ · Nils H. Nicolay¹

Angenommen: 5. April 2023 / Online publiziert: 20. April 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Hintergrund Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte eingeschätzt werden, ob eine Re-Bestrahlung in Kombination mit Bevacizumab das Gesamtüberleben (OS) und/oder progressionsfreie Überleben (PFS) von Patienten mit Glioblastom-Rezidiv gegenüber Bevacizumab alleine verbessert. Der primäre Endpunkt der Studie war das OS, sekundäre Endpunkte umfassten das PFS sowie Ansprechraten und Toxizitäten der Therapie einschließlich nachhängender ZNS-Nebenwirkungen.

Methoden NRG Oncology/RTOG1205 war eine prospektive Phase-2-Studie zu Re-Bestrahlung und Bevacizumab versus Bevacizumab allein. Stratifizierende Faktoren umfassten Alter, Resektionsausmaß und den mittels Karnofsky Performance Status (KPS) quantifizierten Allgemeinzustand. Patienten mit rezidiviertem GBM und bildgebendem Nachweis einer Tumorprogression >6 Monate nach Beendigung einer Radiochemotherapie wurden eingeschlossen. Die Patienten wurden 1:1 zwischen Bevacizumab-Monotherapie (10 mg/kg) alle zwei Wochen bis zur Tumorprogression oder Bevacizumab mit simultaner Re-Bestrahlung (35 Gy in 10 Fraktionen) randomisiert.

Ergebnisse Zwischen Dezember 2012 und April 2016 wurden 182 Patienten randomisiert, von den 170 die Einschlusskriterien erfüllten. Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Behandlungsarmen balanciert. Die Patienten wurden im Median für 12,8 Monate nachbeob-

achtet. Das Gesamtüberleben betrug 10,1 Monate im Kombinationsarm und 9,7 Monate im Monotherapiearm; damit konnte keine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Kombination aus Bevacizumab und Re-Bestrahlung gezeigt werden (HR: 0,98, 80 % CI: 0,79–1,23, $p=0,46$). Das mediane PFS für Bevacizumab und Re-Bestrahlung betrug 7,1 Monate vs. 3,8 Monate im Bevacizumab-Arm (HR: 0,73; 95 % CI, 0,53–1,0; $p=0,05$) und das PFS nach 6 Monaten lag bei 54,3 % (95 % CI, 43,5–65,1) für Bevacizumab und Re-Bestrahlung ($p=0,001$) gegenüber 29,1 % für die alleinige Behandlung mit Bevacizumab (95 % CI, 19,1–39,1). Insgesamt wurde die Rezidivtherapie gut toleriert. Die Rate von höhergradigen Toxizitäten (\geq Grad 3) nach Kombinationsbehandlung mit Re-Bestrahlung und Bevacizumab betrug 5 %; verzögerte hochgradige AE wurden nicht beschrieben. Die meisten Patienten verstarben am Glioblastom-Rezidiv.

Schlussfolgerung NRG Oncology/RTOG1205 ist die erste prospektive randomisierte multizentrische Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit der Re-Bestrahlung bei Patienten mit Glioblastom-Rezidiven unter Anwendung moderner Bestrahlungstechniken. Die Re-Bestrahlung erschien sicher und gut verträglich. Die Kombination aus Bevacizumab und RT zeigte einen relevanten Vorteil hinsichtlich des PFS, insbesondere nach 6 Monaten, ohne jedoch das Gesamtüberleben zu verbessern.

Originalpublikation Tsien CI, Pugh SL, Dicker AP et al (2023) NRG Oncology/RTOG1205: A randomized phase II trial of concurrent bevacizumab and reirradiation versus bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastom. *J Clin Oncol* 20:1285–1295.

✉ PD Dr. med. Clemens Seidel
Clemens.Seidel@medizin.uni-leipzig.de

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie,
Universitätsklinikum Leipzig,
Stephanstraße 9a, 04103 Leipzig, Deutschland

Kommentar

In Zusammenschau mit älteren Daten [1, 2] verbessert die vorliegende Studie erheblich die Evidenz zur Re-Bestrahlung bei Glioblastom-Rezidiven. Zum ersten Mal werden Sicherheit und Verträglichkeit einer Re-Bestrahlung während einer begleitenden Bevacizumab-Therapie in einem kontrollierten Setting analysiert und gezeigt. Zudem konnte in der Studie durch die Kombination aus Re-Bestrahlung und Bevacizumab das progressionsfreie Überleben signifi-

kant verlängert werden. In Anbetracht der nachgewiesenen abträglichen Effekte eines Tumorrezidivs auf Lebensqualität und neurologische Funktion, erscheint eine Verlängerung des PFS als relevanter Therapievorteil, der im ZNS deutlich schwerer wiegt als bei vielen Tumorerkrankungen außerhalb des ZNS [3, 4]. Wie bekannt, hat in den USA beispielsweise allein der positive PFS-Effekt von Bevacizumab [5, 6] ausgereicht, um das Medikament dort zur Therapie von Glioblastom-Rezidiven zuzulassen. Die Kombination von Re-Bestrahlung mit Bevacizumab erscheint auch unter Verträglichkeitsaspekten sinnvoll, da durch den Anti-VEGF Effekt auch das Risiko symptomatischer Pseudoprogessionen bzw. Nekrosen nach Re-Bestrahlung minimiert wird [7, 8].

In der Subgruppenanalyse der Studie schienen besonders Patienten in sehr gutem Zustand von der Kombinations-therapie zu profitieren; so bestand bei Patienten mit KPS 90–100 ein Trend für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,67; 95% CI, 0,40–1,13; $p=0,13$). Wichtig für die Strahlentherapie ist natürlich auch, dass im Rahmen der Studie ein einheitliches Dosis- und Zielvolumenkonzept verwendet wurde, welches somit in seiner praktischen Anwendung für Tumoren <6 cm nun als bester, evidenzbasierter Standard betrachtet werden kann. Als GTV waren die Resektionshöhle und eventuelle Kontrastmittel-anreichernde Resttumoranteile definiert sowie zusätzlich eine isotrope Expansion zum PTV von 3–5 mm. Bei kleinen Tumoren <3,5 cm war die Definition eines zusätzlichen CTV mit einem GTV-CTV-Margin von max. 5 mm optional. Das erlaubte Dosismaximum (0,03 cm³) im PTV betrug 42,0 Gy. 85 % der Bestrahlungen erfolgten als intensitätsmodulierte Bestrahlung, 2 Patienten erhielten eine Protonentherapie.

Die im Rahmen der Re-Bestrahlung behandelten Volumina erscheinen mit im Mittel 19 cm³ (0,4–208 cm³) für das GTV und 53 cm³ (4–411 cm³) für das PTV relativ klein, auch wegen der engen Sicherheitssäume. Trotzdem zeigte eine im Rahmen der ASTRO-Konferenz 2019 vorgestellte Analyse der post-hoc erhobenen Planqualität, dass nur bei etwa 60 % der Patienten im Re-Bestrahlungs-Arm die in der Studie prädefinierten Planungsziele erreicht werden konnten [9]. Das für eine zerebrale Re-Bestrahlung häufig in der klinischen Praxis zugrunde gelegte Einschlusskriterium von mindestens 6 Monaten Abstand zur primären Bestrahlung wurde im Verlauf der Studie aufgrund von langsamer Rekrutierung aufgeweicht, so dass auch kürzere Intervalle zulässig waren. Aufgrund des Studiendesigns bleibt allerdings offen, ob eine hypofraktionierte Re-Bestrahlung mit 35 Gy – insbesondere in schneller Folge zur Primärtherapie – auch ohne Bevacizumab wirksam und verträglich angewandt werden kann. Normofraktionierte Konzept bei größeren Zielvolumina oder in der Nähe von Risikostrukturen erscheinen im Rahmen einer Re-Bestrahlung zur Vermeidung von Radionekrosen in der klinischen Praxis durch-

aus erwägenswert. Eine weitere wichtige Frage zur Planungsbildgebung für eine optimierte Zielvolumendefinition (MRT vs. Aminosäure-PET/CT), wird aktuell im Rahmen der GLIAA-Studie beforscht [10].

Nach Publikation der aktuellen Studie ist die Re-Bestrahlung der bisher einzige Kombinationspartner zu Bevacizumab, für den im Gegensatz zu medikamentösen Partnern wie z.B. Lomustin [11, 12] ein Vorteil für das Outcome nachgewiesen werden konnte. Auch im Hinblick auf die onkologischen Ergebnisse der üblichen Rezidiv-Chemotherapie mit Lomustin und einem medianen PFS von 1,5 Monaten schneidet das hier beschriebene Behandlungskonzept mit einem PFS von 7,1 Monaten sehr gut ab [13].

Anzumerken ist, dass zur Beurteilung der Tumorprogression sowohl die McDonald- als auch die RANO-Kriterien verwendet wurden, ohne dass zwischen beiden Beurteilungsschemata im Ergebnis signifikante Unterschiede bestanden.

Trotz aller vielversprechenden Ergebnisse weist die vorliegende Studie auch eindeutige Limitationen auf: Insbesondere fehlte ein zentrales radiologisches Review sowie ein zentrales prospektives Review der Bestrahlungspläne. Außerdem lag bei fast der Hälfte der in die Studie eingeschlossenen Patienten in beiden Behandlungsarmen keine Information zum Methylierungsstatus des MGMT-Promotors vor. Diese Information wäre aber zur Einordnung der Prognose der Patienten bzw. zur Beurteilung beider Therapiearme sehr wünschenswert gewesen. Im Rahmen der durch das Phase-2-Design bedingten moderaten Studiengröße und der letztlich sehr heterogenen Kohorte mit verschiedenen Rezidivsituationen erscheint das Erreichen des primären Endpunktes, nämlich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Kombinationstherapie zu belegen, sehr ambitioniert.

Fazit

Die Kombination aus Re-Bestrahlung und Bevacizumab erscheint auf der Basis der vorliegenden randomisierten Phase 2-Studie als bisher wirksamste Therapie bei Glioblastom-Rezidiven. Aufgrund der fehlenden Verbesserung des Gesamtüberlebens als primärem Endpunkt ist die RTOG1205-Studie formal negativ. Trotzdem bietet das deutlich verlängerte PFS bei sehr guter Verträglichkeit eine starke Rationale, die Kombinationstherapie für einen potenziellen Einsatz in der klinischen Routineversorgung von Glioblastom-Rezidiven weiter zu untersuchen.

Clemens Seidel und Nils H. Nicolay, Leipzig

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt C. Seidel hat Honorare für Vorträge und Advisory Boards von AbbVie, Bristol-Myers Squibb, HRA Pharma, medac, Novocure, Roche und Seagen und Forschungsförderung von Seagen und Amgen erhalten. N.H. Nicolay hat Honorare für Vorträge von Merck und Novocure und Forschungsförderung von Novocure erhalten.

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

- Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K et al (2009) Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(1):156–163. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.043>
- Flieger M, Ganswindt U, Schwarz SB et al (2014) Re-irradiation and bevacizumab in recurrent high-grade glioma: an effective treatment option. *J Neurooncol* 117(2):337–345. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1394-5>
- Sagberg LM, Solheim O, Jakola AS (2016) Quality of survival the 1st year with glioblastoma: a longitudinal study of patient-reported quality of life. *J Neurosurg* 124(4):989–997. <https://doi.org/10.3171/2015.4.JNS15194>
- Dirven L, van den Bent MJ, Bottomley A et al (2015) The impact of bevacizumab on health-related quality of life in patients treated for recurrent glioblastoma: results of the randomised controlled phase 2 BELOB trial. *Eur J Cancer* 51(10):1321–1330. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.025>
- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE et al (2007) Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 13(4):1253–1259. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2309>
- Kreisl TN, Kim L, Moore K et al (2009) Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27(5):740–745. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.3055>
- Lee CG, Heijn M, Di Tomaso E et al (2000) Anti-Vascular endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic conditions. *Cancer Res* 60(19):5565–5570
- Levin VA, Bidaut L, Hou P et al (2011) Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79(5):1487–1495. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.12.061>
- Tsien C, Pugh S, Dicker AP et al (2019) Randomized phase II trial of re-irradiation and concurrent bevacizumab versus bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma (NRG oncology/RTOG 1205): initial outcomes and RT plan quality report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 105(1):S78. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.539>
- Oehlke O, Mix M, Graf E et al (2016) Amino-acid PET versus MRI guided re-irradiation in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GLIAA)—protocol of a randomized phase II trial (NOA 10/ARO 2013-1). *BMC Cancer* 16(1):769. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2806-z>
- Reardon DA, Desjardins A, Peters KB et al (2012) Phase II study of carboplatin, irinotecan, and bevacizumab for bevacizumab naïve, recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 107(1):155–164. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0722-2>
- Field KM, Simes J, Nowak AK et al (2015) Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 17(11):1504–1513. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov104>
- Wick W, Gorlia T, Bendszus M et al (2017) Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med* 377(20):1954–1963. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707358>



Präoperative Therapie beim Pankreaskarzinom: Daten der A021501-Studie

Katarzyna Paal¹ · Thomas Brunner¹

Angenommen: 20. April 2023 / Online publiziert: 8. Mai 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2023

Ziele und Hintergrund Nationale Leitlinien befürworten die Behandlung mit neoadjuvanter Therapie von Patienten mit borderline resezierbarem duktalem Adenokarzinom des Pankreas (BRPC), aber die optimale Strategie ist unklar [1]. Ziel war ein Vergleich der Behandlung mit neoadjuvant modifiziertem FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) mit oder ohne hypofraktionierte Strahlentherapie und das Etablieren eines Standards für die Therapie bei grenzwertig resektablem PDAC.

Patienten und Methoden Diese prospektive, multizentrische, randomisierte Phase 2 klinische Studie, die von Februar 2017 bis Januar 2019 von Mitgliedsinstitutionen der kooperativen Gruppen des National Clinical Trials Network durchgeführt wurde, wendete Maßnahmen einer standardisierten Qualitätskontrolle an [4]. Sie umfasste 126 Patienten, von denen 70 (55,6%) in den Arm 1 registriert wurden (systemische Therapie; 54 randomisiert, 16 nach Abschluss von Arm 2 bei der Zwischenanalyse) und 56 (44,4%) in den Arm 2 (systemische Therapie und sequentielle hypofraktionierte Strahlentherapie; alle vor der Schließung dieses Armes randomisiert). Die Daten wurden im September 2021 vom Alliance Statistics and Data Management Center analysiert. Die Therapie bestand im Arm 1 aus 8 Behandlungszyklen mit mFOLFIRINOX (Oxaliplatin, 85 mg/m²; Irinotecan, 180 mg/m²; Leucovorin, 400 mg/m²; und Fluorouracil zur Infusion, 2400 mg/m²)

über 46 h, verabreicht alle 2 Wochen. Im Arm 2 bestand sie aus 7 Behandlungszyklen mit mFOLFIRINOX gefolgt von einer stereotaktischen Körperbestrahlung (SBRT) von 33–40 Gy in 5 Fraktionen oder einer hypofraktionierten bildgeführten Strahlentherapie (HIGRT) von 25 Gy in 5 Fraktionen. Patienten ohne Krankheitsprogression wurden einer Resektion unterzogen, gefolgt von 4 Behandlungszyklen mit postoperativer Behandlung FOLFOX6 (Oxaliplatin, 85 mg/m²; Leucovorin, 400 mg/m²; Bolus-Fluorouracil, 400 mg/m²; und Infusion von Fluorouracil, 2400 mg/m² über 46 h).

Ergebnisse Von 126 Patienten waren 62 (49%) Frauen, und das Durchschnittsalter (Bereich) betrug 64 (37–83) Jahre. Unter den ersten 30 auswertbaren Patienten, die in jeden Arm aufgenommen wurden, konnte bei 17 Patienten in Arm 1 (57%) und bei 10 Patienten in Arm 2 (33%) eine R0-Resektion durchgeführt werden, die zur Schließung von Arm 2 führte bei Fortsetzung bis zur vollständigen Fallzahl in Arm 1. Der primäre Endpunkt, die 18-Monats-Überlebensrate der auswertbaren Patienten betrug 66,7% (95% KI, 56,1–79,4%) in Arm 1 und 47,3% (95% KI 35,8–62,5%) in Arm 2. Die mediane Überlebenszeit der auswertbaren Patienten in Arm 1 und Arm 2 betrug 29,8 (95% KI, 21,1–36,6) Monate bzw. 17,1 (95% KI, 12,8–24,4) Monate.

Schlussfolgerungen der Autoren Diese randomisierte klinische Studie ergab, dass die Behandlung von Patienten mit BRPC mit neoadjuvanter mFOLFIRINOX mit einem günstigen Gesamtüberleben bei Patienten mit mFOLFIRINOX assoziiert war, verglichen mit mFOLFIRINOX plus SBRT/HIGRT. Daher stellt mFOLFIRINOX ein Referenzregime in diesem Setting dar.

Originalpublikation Katz MHG, Shi Q, Meyers J, Herman JM et al (2022) Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: The A021501 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022; 8: 1263–1270.

✉ Univ.-Prof. Dr. Thomas Brunner
Thomas.brunner@medunigraz.at

¹ Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 32, 8036 Graz, Österreich

Kommentar

Die Studie stellt einen Meilenstein beim Borderline-resektablen Pankreaskarzinom dar, da es gelang, den neoadjuvanten Ansatz in einer prospektiven randomisierten Phase-II-Studie zu untersuchen. Auch passt sie gut in den Kontext mit der PREOPANC-Studie, die eine Radiochemotherapie bei Patienten mit resektablen Pankreaskarzinomen gegenüber einer sofortigen Chirurgie untersucht hat [2]. Für den eiligen Leser der Volltext-Publikation der Studie ergibt sich, dass die SBRT nach sieben Zyklen mFOLFIRINOX für die neoadjuvante Therapie des Borderline-resektablen Pankreaskarzinoms keine Rolle spielt – wie es auch die Autoren selbst schlussfolgern. Eine alleinige neoadjuvante Chemotherapie mit acht Zyklen mFOLFIRINOX erscheint den Autoren als der identifizierte Standard: sowohl das Gesamtüberleben als auch das Ereignisfreie Überleben von 120 evaluierten Patienten waren im Plot der Kaplan-Meier-Analyse nach neoadjuvanter alleiniger Chemotherapie besser, auch wenn man Signifikanzniveaus und Hazardratios für beide Endpunkte sowohl in der Abbildung als auch im Text vergeblich sucht. Mit Sicherheit kann festgehalten werden, dass eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 29,8 Monaten im Chemotherapie-Arm und eine 18-Monat-Gesamtüberlebensrate von 66,7% gute prospektive Ergebnisse für Patienten mit BRPC sind. Es lohnt sich allerdings einen genaueren Blick auf das Design der Studie zu werfen, um sich eine Meinung darüber zu bilden, ob statistisch das gewünschte Ziel, eines „pick-the-winner“-Designs tatsächlich erreicht werden konnte. Folgende Charakteristika des Designs fallen auf:

1. Die beiden Arme unterschieden sich nicht nur durch die Hinzufügung der Radiotherapie in Arm 2, sondern zusätzlich im Weglassen eines Zyklus Chemotherapie im Arm 2, was für die höhere Zahl metastasierter Patienten vor der Operation in diesem Arm verantwortlich gewesen sein kann.
2. Nach der Randomisierung erfolgten weitere drei Zyklen Chemotherapie vor Beginn der SBRT. Es ist bekannt, dass in dieser Zeit, insgesamt dreieinhalb Monate nach Beginn von mFOLFIRINOX eine hohe Inzidenz von Krankheitsprogress im Sinne einer Fernmetastasierung auftritt. Solche Patienten starteten dann die SBRT, obwohl diese weder für eine SBRT noch eine Resektion qualifizierten. Die Resektion erfolgte 4–8 Wochen nach dem Ende der Chemotherapie oder der Radiotherapie, sodass das Intervall ohne Systemtherapie im Radiotherapiearm 10–14 Wochen betragen hat, was auch erheblich zur erhöhten Fernmetastasierung Rate im SBRT-Arm beigetragen haben dürfte. Immerhin wurde bei 51% (28/55) der Patienten mit SBRT zumindest ein Resektionsansatz

versucht gegenüber 58% (38/65), also nur 7% mehr, im Arm 1. Dies ist aber auch ein Spiegel dessen, dass ein Krankheitsprogress im präoperativem Restaging nicht ausreichend vorhergesagt werden konnte, weil letztendlich nur 35% der Patienten nach SBRT gegenüber 49% der Patienten im Chemotherapiearm erfolgreich tumorreseziert werden konnten. Für den Fall der Inoperabilität nach dem Re-Staging oder während der chirurgischen Exploration wurde keine weitere Chemotherapie nach Abschluss der 8 oder 7 Zyklen FOLFIRINOX definiert.

Auch die Interimsanalyse wies einige Besonderheiten auf, die nach insgesamt den ersten 30 Patienten pro Arm durchgeführt worden war. Hatten $\leq 11/30$ Patienten eines Armes eine R0-Resektion, so wurde dieser Arm als wenig aussichtsreich geschlossen. In der Studie waren es jeweils 17 und 10 Patienten in den Armen 1 und 2 mit R0-Resektionen, sodass Arm 2 geschlossen wurde. Daten aus dem CONSORT-Diagramm bestätigen die wie oben beschriebene nach langer Chemotherapiepause höhere Metastasierungsrate im SBRT-Arm, die zur Schließung des Armes führte. Die Schließung bei so niedrigen, statistisch unbelastbaren Patientenzahlen ist unzufriedenstellend im Design wie auch die Diskrepanz zwischen den primären Endpunkten von der Interimsanalyse (Anzahl R0-resezierter Tumoren) auf die finale Analyse (18-Monats-Überlebensrate). Die beobachtete Toxizität wäre wohl ein besser geeigneter primärer Endpunkt für die Interimsanalyse gewesen.

Auch Details der Radiotherapie mögen erklären, weswegen eine Steigerung der R0-Resektionsrate im Arm 2 nicht gelang. Die minimale Dosis innerhalb des PTV musste wenigstens 93% der verschriebenen Dosis betragen, was 30,69 Gy in 5 Sitzungen entspricht ($EQD_{2,10} = 40,92$ Gy) und damit erheblicher liegt als bei einer konventionellen Radiochemotherapie mit ca. 50 Gy [1]. Ein Teil der Patienten wurde darüber hinaus nur mit 5×5 Gy behandelt was einer $EQD_{2,10} = 31,25$ Gy entspricht. Das Paper berichtet auch nicht über einen vaskulären Boost an der Kontaktfläche des Tumors mit den abdominalen Gefäßen, wie er in anderen Studien zur Anwendung kam [3, 5, 6].

Es gibt also multifaktorielle Gründe, die dazu geführt haben werden, dass der Studienarm mit SBRT bzw. HIGRT seine Ziele verfehlt hat. Die Summe der oben aufgeführten Einschränkungen der Studie wiegt allerdings so schwer, dass es nicht möglich ist, aus der Studie zu schließen, dass eine neoadjuvante SBRT kein erfolgversprechender Ansatz für Patienten mit Borderline – resektablen Pankreaskarzinomen ist, auch wenn die Autoren das suggerieren. Wir erwarten daher gespannt die Ergebnisse der MASTERPLAN-Studie aus Australien mit einem ähnlichen therapeutischen

Vergleich bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinomen.

Katarzyna Paal und Thomas Brunner, Graz

Interessenkonflikt K. Paal und T. Brunner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Brunner TB, Haustermans K, Huguet F et al (2021) ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 154:60–69
2. Hermann RM, Christiansen H (2021) Preoperative radiochemotherapy improves oncological results in borderline resectable pancreatic cancer, but not overall survival in resectable cancers : results from the Dutch PREOPANC study. *Strahlenther Onkol* 197:85–88
3. Holyoake DLP, Robinson M, Silva M et al (2021) SPARC, a phase-I trial of pre-operative, margin intensified, stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer. *Radiother Oncol* 155:278–284
4. Katz MHG, Shi Q, Meyers J, Herman JM et al (2022) Efficacy of preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiotherapy for borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas: the A021501 phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 8:1263–1270
5. Oar A, Lee M, Le H et al (2021) AGITG MASTERPLAN: a randomised phase II study of modified FOLFIRINOX alone or in combination with stereotactic body radiotherapy for patients with high-risk and locally advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 21:936
6. Versteijne E, van Dam JL, Suker M et al (2022) Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the Dutch randomized PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 40:1220–1230

Hier steht eine Anzeige.



Houten 2021

- domised registry of patients unsuitable for total mesorectal excision. *Lancet Healthy Longev* 3:e825–38
5. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB et al (2019) Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA A Cancer J Clin* 69:363–385
 6. Montroni I, Ugolini G, Saur NM et al (2018) Personalized management of elderly patients with rectal cancer: expert recommendations of the European society of surgical oncology, European society of Coloproctology, international society of geriatric oncology, and American college of surgeons commission on cancer. *Eur J Surg Oncol* 44:1685–1702
 7. Normann M, Ekerstad N, Angenete E et al (2022) Effect of comprehensive geriatric assessment for frail elderly patients operated for colorectal cancer—the colorectal cancer frailty study: study protocol for a randomized, controlled, multicentre trial. *Trials* 23:948
 8. Rutten HJ, den Dulk M, Lemmens VE et al (2008) Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol* 9:494–501
 9. Teloken PE, Ransom D, Faragher I et al (2016) Recurrence in patients with stage I colorectal cancer. *ANZ J Surg* 86:49–53
 10. van Oostendorp SE, Smits LJH, Vroom Y et al (2020) Local recurrence after local excision of early rectal cancer: a meta-analysis of completion TME, adjuvant (chemo)radiation, or no additional treatment. *Br J Surg* 107:1719–1730