



Maligne Hodentumoren in der Cisplatin-Ära: Todesursachen und Letalität in einer Kohortenstudie

Alexandros Papachristoflou¹ · Frank Zimmermann¹

Angenommen: 29. April 2022 / Online publiziert: 17. Mai 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Ziel und Hintergrund Ziel dieser Studie war es, vollständige Informationen über die Behandlung von Hodenkrebs zu verwenden und damit die ursachenspezifische nichthodenkrebsbezogene Mortalität sowie den Zusammenhang mit platinbasierter Chemotherapie (PBCT) oder Strahlentherapie (RT) zu untersuchen.

Patienten und Methoden Insgesamt wurden 5707 Männer aus dem norwegischen Krebsregister in diese Kohortenstudie eingeschlossen, bei denen zwischen 1980 und 2009 maligne Hodentumoren diagnostiziert wurden. Durch die Verknüpfung von Daten mit dem norwegischen Todesursachenregister wurden standardisierte Letalitätsraten (SMR), absolute Risikoerhöhung (ARE [beobachtete Anzahl von Todesfällen – erwartete Anzahl von Todesfällen/Personenjahre der Beobachtung × 10.000]) und adjustierte Hazard Ratios (HR) berechnet.

Ergebnisse Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 18,7 Jahre, in denen bei 665 (12 %) Männern nichthodenkrebsbezogene Todesfälle registriert wurden. Die gesamte übermäßige, nichthodenkrebsbezogene Letalität betrug 23 % (SMR 1,23; 95 %-KI 1,14–1,33; ARE 11,14) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, mit erhöhtem Risiko nach PBCT (SMR 1,23; 95 %-KI 1,07–1,43; ARE 7,68) und RT (SMR 1,28; 95 %-KI 1,15–1,43; ARE 19,55). Die höchste nichthodenkrebsbezogene Letalität wurde bei Patienten mit einer Hodenkrebsdiagnose im Alter <20 Jahren beobachtet (SMR 2,27; 95 %-KI 1,32–3,90; ARE 14,42). Die wichtigste Todesursache waren Zweitneoplasien (außer

Hodenkrebs) mit einer Gesamt-SMR von 1,53 (95 %-KI 1,35–1,73; ARE 7,94) und erhöhten Risiken nach PBCT und RT. Die gesamte nichtkrebsbezogene Letalität ohne Krebs war um 15 % erhöht (SMR 1,15; 95 %-KI 1,04–1,27; AER 4,71). Übermäßige Selbstmorde traten nach PBCT auf (SMR 1,65; 95 %-KI 1,01–2,69; ARE 1,39). Verglichen mit der Chirurgie wurde eine erhöhte nichthodenkrebsbezogene Letalität nach 3 (HR 1,47; 95 %-KI 0,91–2,39), 4 (HR 1,41; 95 %-KI 1,01–1,99) und mehr als 4 (HR 2,04; 95 %-KI 1,25–3,35) cisplatinbasierten Chemotherapiezyklen nach 10 Jahren Follow-up beobachtet.

Schlussfolgerung der Autoren Die Therapie maligner Hodentumoren mit PBCT oder RT ist mit einem signifikant erhöhten Risiko für nichthodenkrebsbezogene Letalität verbunden. Erhöhte Risiken traten nach mehr als 2 cisplatinbasierten Chemotherapiezyklen und einer Nachbeobachtung von mehr als 10 Jahren auf.

Kommentar

Es ist mittlerweile mehr als 40 Jahre her, dass Larry Einhorn die Behandlung von Hodentumoren mit dem Einsatz von Cisplatin revolutioniert hat und vielen Patienten erstmals eine ausgezeichnete Heilungschance bot [3]. In den letzten Jahrzehnten fokussierten sich die klinischen Studien auf eine Deeskalation der postoperativen Therapie zur Vermeidung relevanter Langzeitfolgen. Risikofaktoren und Rezidivmuster konnten identifiziert werden, auf deren Basis die Entscheide für adjuvante Therapien kritischer gestellt wurden [2, 16]. Diese Entscheide beruhten vorwiegend auf der Erkenntnis der ausgezeichneten Ergebnisse von Therapien im Rezidivfall der malignen Hodentumoren [4]. Die kumulativen Strahlendosen und die Größe der Zielvolumina der adjuvanten Strahlentherapie wurden reduziert, zuletzt gar die Indikation zur Strahlentherapie überhaupt bei Seminomen im Stadium I komplett verworfen. Die Chemotherapie wurde bei frühen Seminomstadien auf eine Monotherapie

Originalpublikation Hellesnes R, Myklebust TA, Fossa SD et al (2021). Testicular cancer in the cisplatin era: causes of death and mortality rates in a population-based cohort. *JCO*. 39:3561–3573.

✉ Prof. Dr. med. Frank Zimmermann
frank.zimmermann@usb.ch

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, 4031 Basel, Schweiz

mit Carboplatin umgestellt und dessen Dosis, basierend auf prospektiven Studien im Stadium I, auf einen Zyklus reduziert [13, 16].

Nun publizieren zahlreiche Studiengruppen mit Zugang zu Studiendaten [12] oder großen Tumorregistern [7] die Spätfolgen der Therapien maligner Hodentumoren aus den Jahrzehnten der Strahlen- und aggressiven Chemotherapien, so auch die Arbeitsgruppe um Hellesnes [8, 9].

Das vorliegende Manuskript der Kolleg*innen aus Norwegen beschreibt die Ergebnisse von mehr als 5700 Patienten, bei denen in einem Zeitraum von 30 Jahren vor 2009 die Diagnose Hodenkrebs gestellt worden war [9]. Speziell widmen sich die Autor*innen der Frage der späten Toxizität cisplatinbasierter Therapien. Sie korrelierten die Dosis der Chemotherapie mit dem Auftreten von Zweitmalignomen und nichtmalignen Todesursachen, ähnlich wie es eine holländische Auswertung im Jahr 2020 dargestellt hat [7]. Die Arbeit von Hellesnes et al. zeigt einmal mehr den relevanten Stellenwert von zuverlässigen Registerdaten auf, jedoch auch deren Grenzen.

So fehlen substanzielle Daten von letalitätsrelevanten Co-Faktoren wie dem Vorliegen von Begleiterkrankungen, kardiovaskulären Risikofaktoren, familiären und sozialen Einbettungen und Ernährungsverhalten der Patienten.

Die Autoren beziffern die Zunahme der strahlenbedingten Letalität auf absolut 4,1 % (relative Erhöhung um 28 %) und der chemobedingten Letalität auf absolut 2,4 % (relative Erhöhung um 23 %). Hauptursache waren Zweitneoplasien, an denen knapp 5 % der 5700 Patienten im Verlauf verstarben. Nach einer Chemotherapie waren das Kopf-Hals-, Ösophagus-, Harnblasen- und Lungenkarzinome sowie Leukämien. Nach einer Strahlentherapie waren Todesfälle aufgrund von Kopf-Hals-, Magen-, Leber-, Pankreas- und Blasenkarzinomen signifikant erhöht. Dabei können allerdings nur die Aussagen zu Tumoren des Magens, des Pankreas und der Harnblase als ausreichend verlässlich angesehen werden, da die Fallzahlen bei den anderen Tumoren extrem gering waren. Dies erklärt auch die divergenten Fallzahlen für diese Zweitmalignome aus derselben Kohorte in einer vorangegangenen Publikation derselben Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2020 [8].

Interessanterweise lag die standardisierte Letalitätsrate, also das Verhältnis zwischen beobachteten und erwarteten Todesfällen, bei 1,59 nach einer Strahlentherapie und damit nicht wesentlich höher als nach Chemotherapie bei 1,43. In der Publikation aus dem Jahr 2020 waren die Zahlen sogar identisch (1,62 für die Chemotherapie und 1,64 für die Strahlentherapie; [8]). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Nachbeobachtungszeiten der beiden Therapien unterschiedlich waren: Nach 20 Jahren lagen Follow-up-Daten für 1023 von 1550 Patienten (66 %) nach einer Strahlentherapie, aber nur für 953 von 2521 Patienten (38 %) nach einer Chemotherapie vor. Dieses Detail ist deshalb wich-

tig, weil ein signifikanter Anstieg von Zweitneoplasien erst ab 15 Jahren nach Radiotherapie und ab etwa 23 Jahren nach Chemotherapie beobachtet wurden. Der Anteil der Patienten mit einem Sekundärmalignom nach Chemotherapie kann deshalb wegen der kürzeren Nachbeobachtungsdauer unterschätzt worden sein.

Die Inzidenzen der verschiedenen Zweitmalignome ermöglichen eine kritische und differenzierte Betrachtung der aktuellen Therapieempfehlungen (S3-Leitlinie AWMF). Nach der aktuellen Publikation führten große Bestrahlungsvolumina und hohe kumulative Strahlendosen zu einer erhöhten Letalität [9]. Frühere retrospektive Analysen aus Großbritannien und Norwegen hatten diesen Effekt durch Zweitmalignome und kardiale Späteffekte bereits kritisch beleuchtet, sodass die adjuvante Strahlentherapie in den sehr frühen Seminomstadien (cSI) in vielen Zentren nicht mehr angeboten wurde [5, 11, 17]. Patienten, die mit einer alleinigen paraaortalen Radiotherapie und Gesamtdosen bis 20 Gy behandelt wurden – also entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF –, weisen nach der aktuellen Publikation hingegen keine erhöhten Letalitätsraten in der Multivariatanalyse mehr auf.

Gibt es nun in Anbetracht der Größe der Registerstudie und der auch erhöhten Letalität nach Chemotherapien eine Wiederbelebung der adjuvanten Strahlentherapie selbst in sehr frühen Stadien? Aus unserer Sicht sollte dies vor allem bei jungen Männern nicht erwogen werden. Denn die Datenlage der letzten 20 Jahre spricht eindeutig gegen einen breiten, unkritischen Einsatz der Strahlentherapie. Hingegen ist eine angemessene systematische Erfassung der klinischen Daten unserer Patienten zu fordern [14]. Darüber hinaus ist ein kritischer Umgang mit allzu aggressiven Chemotherapieprotokollen geboten. In regional metastasierten Tumorstadien (Stadium IIA/IIB) des Seminoms scheint hingegen eine Kombination von moderater Chemotherapie und extrem fokussierter Strahlentherapie im Rahmen von Studien sinnvoll (SAKK 01/18). Dem widersprechen auch nicht die Aussagen von Hellesnes et al., die eine besonders hohe Rate an Zweitmalignomen nach kombinierter Chemo- und Strahlentherapie gesehen haben. Ein relevanter Anteil dieser Patienten erhielt nämlich die beiden Therapiemodalitäten sequenziell aufgrund eines Rezidivs nach Erstbehandlung mit der anderen Modalität, und dies jeweils in vollem Umfang. Diese differenzierte Beobachtung ist wichtig, da in den letzten Jahren deeskalierte Kombinationsbehandlungen aus Strahlen- und Chemotherapie erprobt wurden [10].

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Studie ist die gegenüber der Allgemeinbevölkerung um 15 % erhöhte nicht-krebspezifische Letalität im untersuchten Patientenkollektiv. Interessanterweise zeigt sich keine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität nach Chemotherapie, wie sie in anderen Arbeiten beschrieben wurde [6]. Im Vordergrund stehen Erkrankungen des gastrointestinalen Systems nach Radiothe-

rapie und des urogenitalen Systems nach Chemotherapie sowie Suizide, die 13 % aller nichtkrebsbezogenen Todesfälle nach Chemotherapie ausmachten. Die Ergebnisse von Hellesnes et al. weisen somit eindrücklich auf die Notwendigkeit einer angemessenen psychoonkologischen Betreuung hin. Es gilt, die emotionale Belastung aufzufangen, die vor allem durch den Einfluss von Erkrankung und Therapie auf das Sexualverhalten und die Zeugungsfähigkeit beträchtlich sein kann [15]. Auch die psychische Belastung durch die langjährige onkologische Nachsorge sollte bedacht und aktiv angegangen werden [15]. Das in früheren Jahrzehnten fehlende psychotherapeutische Angebot und eine zuweilen zu intensive Nachsorge, oftmals unter engmaschigem Einsatz radiologischer Verfahren, mögen die hohe Rate an Suizidalität und nutritiv-toxisch induzierten Zweitumoren erklären.

Fazit

Die hier vorgestellte Arbeit zeigt auf, dass Zweitneoplasien und nichtkrebsassoziierte Letalität sowohl nach Strahlentherapie als auch nach Chemotherapie bei Patienten mit bösartigen Hodentumoren ein relevantes Problem darstellen. Eine differenzierte Aufklärung der Patienten, psychoonkologische Betreuungen, optimierte Nachsorgeschemata und spezifische Rehabilitationen sind deshalb geboten [1].

Alexandros Papachristofilou und Frank Zimmermann, Universitätsspital Basel

Interessenkonflikt A. Papachristofilou und F. Zimmermann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

Verwendete Literatur

- Adams SC, DeLorey DS, Davenport MH, Farey AS, North S, Courneya KS (2018) Effects of high-intensity interval training on fatigue and quality of life in testicular cancer survivors. *Br J Cancer* 118:1313–1321
- Chau C, Cahtomas R, Wheeler M, Klingbiel D, Fehr M, Bennett J, Markham H, Lee C, Crabb SJ, Geldart T (2015) Treatment outcome and patterns of relapse following adjuvant carboplatin for stage I testicular seminomatous germ-cell tumour: results from a 17-year UK experience. *Ann Oncol* 26:1865–1870
- Einhorn LH, Donohue J (1977) Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 87(3):293–298. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-87-3-293>
- Fischer S, Tandstad T, Wheeler M, Porfiri E, Fléchon A, Aparicio J, Klingbiel D, Skrbinc B, Basso U, Shamash J, Lorch A, Dieckmann KP, Cohn-Cedermark G, Stahl O, Chau C, Arriola E, Marti K, Hutton P, Laguerre B, Maroto P, Beyer J, Gillissen S (2017) Outcome of men with relapse after adjuvant carboplatin for clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol* 35:194–200
- Fossa SD, Gilbert E, Dore G, Chen J, McGlynn KA, Schonfeld S, Storm H, Hall P, Holowaty E, Andersen A, Joensuu H, Andersson M, Kaijser M, Gospodarowicz M, Cohen R, Pukkala E, Travis LB (2007) Non-cancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 99:533–544
- Fung C, Dinh P, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Schaffer K, Fossa SD, Travis LB (2018) Toxicities associated with cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy in long-term testicular cancer survivors. *Adv Urol*. <https://doi.org/10.1155/2018/8671832>
- Groot HJ, van Leeuwen FE, Lubberts S, Horenblas S, de Wit R, Witjes JA, Groenewegen G, Poortmans PM, Hulshof MCCM, Meijer OWM, de Jong IJ, van den Berg HA, Smilde TJ, Vanneste BGL, Aarts MJB, Jozwiak K, van den Belt-Dusebout AW, Gietema JA, Schaapveld M (2020) Platinum exposure and cause-specific mortality among patients with testicular cancer. *Cancer* 126:628–639
- Hellesnes R, Kvammen Q, Myklebust TA, Brønnes RM, Karlsdottir A, Negaard HFS, Tandstad T, Wilsgaard T, Fossa SD, Haugnes HS (2020) Continuing increased risk of second cancer in long-term testicular cancer survivors after treatment in the cisplatin era. *Int J Cancer* 147:21–32
- Hellesnes R, Myklebust TA, Fossa SD, Brønnes RM, Karlsdottir A, Kvammen Q, Tandstad T, Wilsgaard T, Negaard HFS, Haugnes HS (2021) Testicular cancer in the cisplatin era: causes of death and mortality rates in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 39:3561–3573
- Horwich A, Dearnaley DP, Sohaib A, Pennert K, Huddart RA (2013) Neoadjuvant carboplatin before radiotherapy in stage IIA and IIB seminoma. *Ann Oncol* 24(8):2104–2107. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt148>
- Horwich A, Fossa SD, Huddart R, Dearnaley DP, Stenning S, Aresu M, Bliss JM, Hall E (2014) Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer* 110:256–263
- Liang F, Zhang S, Xue H, Chen Q (2017) Risk of second primary cancer in cancer patients treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *BMC Cancer* 17:871
- Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, Joffe JK, Aass N, Coleman R, Gabe R, Pollock P, Stenning SP (2011) Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results of relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study. *J Clin Oncol* 29:957–962
- Rothermundt C, Thurneysen C, Cathomas R, Müller B, Mingrone W, Hirschi-Blickendorfer A, Wehrhahn T, Ruf C, Rothschild S, Seifert B, Terbuch A, Grassmugg T, Woelky R, Fankhauser C, Kunz T, Fischer N, Inauen R, Ziegler K, Haynes A, Jüni P, Kehl J, Gillissen S (2018) Baseline characteristics and patterns of care in testicular cancer patients: first data from the Swiss Austrian German testicular cancer cohort study (SAG TCCS). *Swiss Med Wkly* 148:w14640
- Schepisi G, De Padova S, De Lisi D, Casadei C, Meggiolaro E, Ruffilli F, Rosti G, Lolli C, Ravaglia G, Conteduca V, Farolfi A, Grassi L, De Giorgi U (2019) Psychosocial Issues in long-term survivors of testicular cancer. *Front Endocrinol* 10:113
- Tandstad T, Stahl O, Dahl O, Haugnes HS, Hakansson U, Karlsdottir A, Kjellman A, Langber CW, Laurell A, Oldenburg J, Solberg A, Söderström K, Stierner U, Cavallin-Stahl E, Wahlqvist R, Wall N, Cohn-Cedermark G (2016) Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian testicular cancer group (SWENOTECA). *Ann Oncol* 27:1299–1304
- Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS (2004) Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol* 22:640–647



Krebsprädispositions-Screening-Tools zur Vorhersage späterer maligner Erkrankungen bei Überlebenden nach einer Tumorerkrankung im Kindesalter

Monika Sparber-Sauer^{1,2}

Angenommen: 29. April 2022 / Online publiziert: 28. Mai 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Hintergrund Überlebende von Krebserkrankungen im Kindesalter („childhood cancer survivors“ [CCS]) haben ein Risiko, später bösartige Neubildungen („subsequent malignancies“ [SMN]) zu entwickeln, die unter anderem auf frühere Therapien zurückzuführen sind. CCS mit zugrunde liegenden Krebsprädispositionssyndromen haben ein zusätzliches genetisches Risiko für die Entwicklung von SMN. Das Tool „McGill Interactive Pediatric OncoGenetic Guidelines“ (MIPOGG) identifiziert Kinder mit Krebs, bei denen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit besteht, dass sie ein Krebsprädispositionssyndrom haben. MIPOGG leitet Ärzte durch eine Reihe von Ja- oder Nein-Fragen und führt so zu einer Empfehlung für oder gegen eine genetische Untersuchung. Die Autoren der hier diskutierten Arbeit haben die Fähigkeit von MIPOGG zur Vorhersage der SMN-Entwicklung bei CCS untersucht.

Methoden Anhand des Krebsregisters der Provinz Ontario (Kanada) und eines verschachtelten Fall-Kontroll-Ansatzes haben die Autoren zunächst CCS identifiziert, bei denen vor dem Alter von 18 Jahren (1986–2015) eine primäre bösar-

tige Erkrankung diagnostiziert und/oder behandelt worden war. CCS, die eine SMN entwickelten (untersuchte Fälle), wurden nach primärer Krebserkrankung und Diagnosejahr mit CCS verglichen, die im gleichen Zeitraum keine SMN entwickelten (Kontrollen; Verhältnis 1:5). Potenzielle Prädiktoren für die Entwicklung einer SMN (Chemotherapie, Bestrahlung und MIPOGG-Ergebnis) wurden retrospektiv anhand der klinischen Daten der ersten Krebserkrankung ermittelt. Mithilfe von konditionalen logistischen Regressionsmodellen wurden die Hazard Ratios und 95 %-CI geschätzt, die mit jeder Kovariante – allein oder in Kombination – für die Entwicklung von SMN assoziiert sind.

Ergebnisse Von 13.367 Kindern mit einer primären Tumorerkrankung entwickelten 317 (2,4%) eine SMN und wurden mit 1569 Kontrollpersonen verglichen. Ein MIPOGG-Ergebnis, das eine Untersuchung empfahl, war in einem multivariablen Modell, das die primären Krebstherapieexpositionen einschloss, signifikant mit der Entwicklung einer SMN assoziiert (Hazard Ratio 1,53; 95 %-CI 1,06–2,19). MIPOGG war prädiktiv für die Entwicklung von SMN und zeigte seinen Nutzen bei nichthämatologischen Malignomen und bei nichtbestrahlten CCS.

Schlussfolgerungen der Autoren MIPOGG hat einen zusätzlichen Wert für die SMN-Vorhersage über die Behandlungsexposition hinaus und kann bei der Entscheidungsfindung für verbesserte individualisierte SMN-Überwachungsstrategien für CCS von Nutzen sein.

PD Dr. med. M. Sparber-Sauer ist Leiterin der Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe, Oberärztin der Abteilung Pädiatrie 5 (Hämatologie, Onkologie, Immunologie).

Originalpublikation Cullinan N, Schiller I, Giancarlo Di G et al (2021) Utility of a Cancer Predisposition Screening Tool for Predicting Subsequent Malignant Neoplasms in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 39:3207–3216.

✉ PD Dr. med. Monika Sparber-Sauer
m.sparber@klinikum-stuttgart.de

¹ Olgahospital, Stuttgart Cancer Center, Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin, Pädiatrie 5 (Pädiatrische Onkologie, Hämatologie, Immunologie), Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart gKAöR, Stuttgart, Deutschland

² Medizinische Fakultät, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

Kommentar

Verbesserungen in der Therapie und der unterstützenden Pflege für pädiatrische Krebspatienten haben zu einer wachsenden Zahl von Krebsüberlebenden im Kindesalter (CCS) geführt. CCS haben ein erhebliches Risiko für Spätfolgen

ihrer Krebserkrankung und deren Therapie. Von besonderer Bedeutung ist die Entwicklung späterer unabhängiger bösartiger Neubildungen (SMN), der führenden nichtrezidivassoziierten Ursache für die Sterblichkeit von CCS [1–8]. Für SMN ist die frühere Exposition gegenüber therapeutischer Strahlung und bestimmten Chemotherapeutika ein bedeutender Risikofaktor [1–3, 9]. Darüber hinaus ist inzwischen bekannt, dass genetische Faktoren bei der Entwicklung von SMN eine Rolle spielen [10–13]. Aufgrund der Integration fortschrittlicher genetischer Sequenzierungstechniken in der pädiatrischen Onkologie wurde festgestellt, dass mindestens 10 % der Kinder mit Krebs ein zugrunde liegendes Krebsprädispositionssyndrom (CPS) haben [7, 14–16]. Das Ausmaß, in dem genomische Variabilität dieses Risiko bei CCS modifiziert, ist nur unzureichend bekannt und Gegenstand aktueller Forschung [17–19]. Die Erkennung von CPS ist von entscheidender Bedeutung, um klinische Teams bei der Planung der primären Krebstherapie, der individuellen Krankheitsüberwachung und Nachsorge zu unterstützen und gegebenenfalls Vorsorgeuntersuchungen bei gefährdeten Verwandten einzuleiten. Ein umfassender Ansatz für die CPS-Diagnose ist die genomweite Analyse unter Verwendung von Sequenzierungstechnologien der nächsten Generation.

In der hier besprochenen Studie wurde untersucht, ob die Anwendung eines CPS-Screening-Tools (MIPOGG) die Fähigkeit zur Vorhersage der SMN-Entwicklung in einer bevölkerungsbasierten Kohorte von CCS verbessern könnte. Unter Verwendung eines minimalen Abgleichs konnten die Autoren zeigen, dass die Entwicklung einer SMN bei Vorliegen einer MIPOGG-Empfehlung für eine genetische Untersuchung 1,53-mal wahrscheinlicher ist als bei Vorliegen einer MIPOGG-Empfehlung gegen eine Untersuchung, und zwar nach Kontrolle der therapeutischen Exposition, was eine HR darstellt, die angesichts der medianen Überlebenszeit eine Unterschätzung sein könnte. Ein signifikant höherer Anteil der CCS, die eine SMN entwickelten, wurde anhand der klinischen Daten, die zum Zeitpunkt der ersten Malignomerkkrankung vorlagen, als CPS-bewertungsbedürftig identifiziert (Fälle: 38 %; Kontrollen: 29 %). Mit der Tatsache, dass der MIPOGG-Algorithmus bei etwa 30 % der CCS eine CPS-Untersuchung anrät, zeigt diese Studie, dass die Überweisungsraten in dieser Kohorte höher sind als erwartet; wobei nur Überlebende eingeschlossen worden waren [20].

MIPOGG zeigt eine überlegene Fähigkeit zur Vorhersage einer SMN-Entwicklung bei Kindern mit primären ZNS- oder soliden Tumoren im Vergleich zu hämatologischen Malignomen und bei CCS, die keiner ionisierenden Strahlung ausgesetzt waren. Dies spiegelt die Stärke von MIPOGG bei der Vorhersage der SMN-Entwicklung bei nichtbestrahlten Patienten wider und deckt sich mit den Ergebnissen von Wang et al. [13], die höhere SMN-Raten bei

nichtbestrahlten CCS beschrieben, die Keimbahnvarianten in CPS-Genen aufwiesen. Diese Ergebnisse spiegeln auch wider, dass das SMN-Risiko bei Strahlenexposition unabhängig von der MIPOGG-Leistung erhöht ist, was auch mit den Ergebnissen von Wang et al. [10] übereinstimmt, die eine ähnliche kumulative Inzidenz der SMN-Entwicklung bei mit Strahlentherapie behandelten CCS feststellten, unabhängig davon, ob ein CPS vorhanden war oder nicht. Interessant ist, dass bei Vorliegen einer Strahlenexposition und einer MIPOGG-Empfehlung für eine genetische Evaluierung die mediane Latenzzeit bis zum Auftreten der SMN kürzer war als bei Patienten, bei denen eine genetische Evaluierung nicht empfohlen wurde. Obwohl dieser Vergleich keine statistische Signifikanz erreichte, war er wahrscheinlich durch die Stichprobengröße begrenzt. Im Einklang mit früheren wissenschaftlichen Erkenntnissen stimmen die Autoren damit überein, dass Chemotherapieexpositionen auch zum SMN-Risiko beitragen, unabhängig von der Strahlenbelastung.

Die Stärken dieser Studie liegen in dem einzigartigen Konzept der Verwendung eines CPS-Screening-Tools, das in einem kostenlosen, herunterladbaren Format verfügbar ist, um Kliniker bei der Bewertung des SMN-Risikos zu unterstützen. Die Autoren sind der Meinung, dass die Hinzufügung des MIPOGG-Outputs zu den anerkannten therapiebedingten SMN-Risikofaktoren bei der SMN-Risikostratifizierung und bei der Planung einer individuellen SMN-Überwachung bei Überlebenden von Vorteil sein kann. Daher schlagen sie vor, dass MIPOGG als Surrogat für die CPS-Vorhersage in Gesundheitseinrichtungen verwendet wird, die keinen einfachen Zugang zu genetischen Tests für CCS haben, und für die bessere Priorisierung von Patientenüberweisungen zur CPS-Bewertung in Gesundheitseinrichtungen.

Obwohl die Exposition gegenüber bestimmten Chemotherapeutika und die Strahlentherapie anerkannte Risikofaktoren für die Entwicklung von SMN sind, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Anwendung von MIPOGG bei CCS als Surrogat für das CPS-Risiko einen zusätzlichen Wert für die Vorhersage von SMN hat, der über die Fähigkeit zum CPS-Screening hinausgeht.

Fazit Entsprechend der Einschätzung der Autoren ist der Einsatz von MIPOGG zu empfehlen bei der Beurteilung von Patienten der pädiatrischen Onkologie zum Zeitpunkt der Diagnose oder zu jedem Zeitpunkt der Nachsorge, um die Priorisierung von Patienten für eine genetische Untersuchung und die Planung von individualisierten SMN-Überwachungsstrategien zu unterstützen, ferner auch in Gesundheitseinrichtungen, in denen der Zugang zu genetischen Tests eingeschränkt ist. Leider ist das Risiko, SMN zu übersehen, mit MIPOGG relativ hoch: Insgesamt wurden in der Studie 298 Fälle, d.h. CCS mit SMN, eingeschlossen und

113 waren MIPOGG+ (38%). Das bedeutet, dass das Tool bei 185 (62%) nicht „warnen“ würde.

In Deutschland gibt es Fragebögen, die wie MIPOGG Patienten identifizieren, bei welchen eine CPS-Abklärung erwogen werden sollte [7, 21, 22]. Spezielle Nachsorgeeinrichtungen können durch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen die Entstehung von SMN frühzeitig erkennen. Ein Tool wie das MIPOGG ist in den deutschen kideronkologischen Zentren nicht verbreitet, könnte aber eingeführt werden.

Prinzipiell ist die praktische Relevanz hinsichtlich SMN allerdings kritisch zu sehen. Eine relevante Schwäche ist nämlich die Tatsache, dass in der retrospektiven Analyse keine genetischen Untersuchungen möglich waren.

Ferner ist das Risiko, SMN zu übersehen, mit MIPOGG leider relativ hoch: Hier waren insgesamt 298 Fälle, d. h. CCS mit SMN, eingeschlossen und 113 waren MIPOGG+ (38%). Das bedeutet, dass das Tool bei 185 (62%) nicht „warnen“ würde.

Insgesamt sind 534 der Fälle und Kontrollen (1755) MIPOGG+ (30%). Von diesen 534 MIPOGG+ Fällen würden dann im Verlauf 113 eine SMN entwickeln, d. h. etwa 21%. Von den 1221 MIPOGG– bekämen hingegen 185 eine SMN, d. h. 15%. Welchen praktischen Nutzen hätte ein positiver MIPOGG hinsichtlich SMN für betroffene Patienten und Kliniker?

Monika Sparber-Sauer, Stuttgart

Danksagung Vielen Dank an Dr. Tim Ripperger für das Korrekturlesen und die kritischen Anmerkungen.

Interessenkonflikt M. Sparber-Sauer: BAYER (solide Tumoren), SOBI (Advisory Board Hämophilie), ROCHE (Advisory Board Hämophilie).

Literatur

- Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y et al (2019) Chemotherapy and risk of subsequent malignant neoplasms in the childhood cancer survivor study cohort. *J Clin Oncol* 37(34):3310–3319
- Teepen JC, van Leeuwen FE, Tissing WJ et al (2017) Long-term risk of subsequent malignant neoplasms after treatment of childhood cancer in the DCOG LATER study cohort: role of chemotherapy. *J Clin Oncol* 35(20):2288–2298
- Meadows AT, Strong LC, Li FP et al (1980) Bone sarcoma as a second malignant neoplasm in children: influence of radiation and genetic predisposition for the late effects study group. *Cancer* 46(12):2603–2606
- Pole JD, Gu LY, Kirsh V, Greenberg ML, Nathan PC (2015) Subsequent malignant neoplasms in a population-based cohort of pediatric cancer patients: a focus on the first 5 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 24(10):1585–1592
- Pole JD, Darmawikarta D, Gassas A et al (2015) Subsequent malignant neoplasms in pediatric cancer patients treated with and without hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 50(5):721–726
- Zong X, Pole JD, Grundy PE, Mahmud SM, Parker L, Hung RJ (2017) Second malignant neoplasms after childhood non-central nervous system embryonal tumours in North America: a population-based study. *Eur J Cancer* 84:173–183
- Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A et al (2017) Childhood cancer predisposition syndromes—a concise review and recommendations by the cancer predisposition working group of the society for pediatric oncology and hematology. *Am J Med Genet A* 173(4):1017–1037
- Kube SJ, Blattmann C, Bielack SS et al (2022) Secondary malignant neoplasms after bone and soft tissue sarcomas in children, adolescents, and young adults. *Cancer* 128(9):1787–1800. <https://doi.org/10.1002/ncr.34110>
- Kamran SC, Berrington de Gonzalez A, Ng A, Haas-Kogan D, Viswanathan AN (2016) Therapeutic radiation and the potential risk of second malignancies. *Cancer* 122(12):1809–1821
- Rippinger N, Fischer C, Haun MW et al (2020) Cancer surveillance and distress among adult pathogenic TP53 germline variant carriers in Germany: a multicenter feasibility and acceptance survey. *Cancer* 126(7):4032–4041
- Hettmer S, Archer NM, Somers GR et al (2014) Anaplastic rhabdomyosarcoma in TP53 germline mutation carriers. *Cancer* 120(7):1068–1075
- Archer NM, Amorim RP, Naves R et al (2016) An increased risk of second malignant neoplasms after rhabdomyosarcoma: population-based evidence for a cancer predisposition syndrome? *Pediatr Blood Cancer* 63(2):196–201
- Wang Z, Wilson CL, Easton J et al (2018) Genetic risk for subsequent neoplasms among long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 36(20):2078–2087
- Zhang J, Walsh MF, Wu G et al (2015) Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med* 373(24):2336–2346
- Grobner SN, Worst BC, Weischenfeldt J et al (2018) The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 555(7696):321–327
- Kratz CP, Jongmans MC, Cave H et al (2021) Predisposition to cancer in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health* 5(2):142–154
- Morton LM, Kerns SL, Dolan ME (2018) Role of Germline genetics in identifying survivors at risk for adverse effects of cancer treatment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 38:775–786
- Choi DK, Helenowski I, Hijjiya N (2014) Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature. *Int J Cancer* 135(8):1764–1773
- Bhatia S (2015) Genetic variation as a modifier of association between therapeutic exposure and subsequent malignant neoplasms in cancer survivors. *Cancer* 121(5):648–663
- Goudie C, Witkowski L, Cullinan N et al (2021) Performance of the mcgill interactive pediatric OncoGenetic guidelines for identifying cancer predisposition syndromes. *JAMA Oncol* 7(12):1806–1814
- Nguyen TMK, Behnert A, Pietsch T, Vokuhl C, Kratz CP (2021) Proportion of children with cancer that have an indication for genetic counseling and testing based on the cancer type irrespective of other features. *Fam Cancer* 20(4):273–277
- Schwermer M, Behnert A, Dorgeloh B, Ripperger T, Kratz CP (2021) Effective identification of cancer predisposition syndromes in children with cancer employing a questionnaire. *Fam Cancer* 20(4):257–262



Das Rezidivmuster nach perkutaner Strahlentherapie mit und ohne zusätzliche fokale Dosisescalation innerhalb der randomisierten FLAME-Studie für das lokale Prostatakarzinom

Simon K. B. Spohn¹ · Anca-Ligia Grosu¹

Angenommen: 29. April 2022 / Online publiziert: 17. Mai 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund Die Strahlentherapie (RT) bietet Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom aller Risikostadien (PCa) eine effektive und sichere kurative Behandlungsoption. Da eine homogene Erhöhung der Strahlendosis durch die Belastung der umgebenden Risikoorgane („organs at risk“ [OAR]) limitiert ist, bietet die fokale Dosisescalation (FDE) auf die intraprostatiche Tumormasse (GTV) eine interessante Möglichkeit, die lokale Tumorkontrolle zu erhöhen und gleichzeitig die Dosisvorgaben für die OAR zu respektieren. Studien, die einen Vergleich zwischen pathologischen Großflächenschnitten und Schnittbildgebung durchführten, haben gezeigt, dass die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) in der Lage ist, PCa-Läsionen mit ausreichender Sensitivität und Spezifität darzustellen, und somit eine Voraussetzung der GTV-Definition zur fokalen Dosisescalation bietet.

Die Studie Focal Lesion Ablative Microboost in Prostate Cancer (FLAME) hat dieses Konzept in einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie untersucht und Patienten mit lokalisiertem, intermediärem oder Hochrisiko-PCa entweder mit 77 Gy in 35 Fraktionen oder mit zusätzlichem fokalem Boost (auf das GTV) bis zu 95 Gy in 35 Fraktionen behandelt [1]. Das GTV wurde anhand der T2-diffusionsgewichteten und kontrastmittelverstärkten Sequenzen der mpMRT definiert. Die Einhaltung der Dosisvorgaben für die OAR wurde priorisiert, sodass die Dosisescalation reduziert werden konnte, falls erforderlich. Die Publikation der

5-Jahres-Ergebnisse in 2021 hat eine signifikante Verbesserung des biochemisch rezidivfreien Überlebens (bRFS) ohne signifikante Erhöhung der Toxizität durch die fokale Dosisescalation ergeben.

Aufgrund der Tumorbiologie des PCa mit vergleichsweise langsamem Krankheitsverlauf hat sich zur Evaluation des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlung der validierte Surrogatendpunkt metastasenfrees Überleben (MFS) etabliert. Patienten mit Hochrisiko-PCa erleiden häufiger distante Metastasen, sodass sich die Frage stellt, ob dies auf eine bereits bei initialer Behandlung bestehende Mikrometastasierung oder auf eine unzureichende lokale Tumorkontrolle zurückzuführen ist. Aus diesem Grund wurde in der hier kommentierten FLAME-Studie der Effekt der fokalen Dosisescalation auf die lokale Kontrolle („local failure-free survival“ [LFS]) und die regionale und distante Kontrolle („regional + distant metastasis-free survival“ [rdMFS]) untersucht.

Patienten und Methoden Zwischen 2009 und 2015 wurden Patienten mit intermediärem oder Hochrisiko-PCa in drei Zentren der Niederlande (Amsterdam und Nijmegen) und Belgiens (Leuven) eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren u. a. Hinweise von Lymphknoten- oder Fernmetastasen, basierend auf konventionellem Staging, eine transurethrale Prostataresektion innerhalb von 3 Monaten vor der Strahlentherapie, ein International Prostate Symptom Score (IPSS) ≥ 20 Punkte und eine Kontraindikation für eine mpMRT oder nicht sichtbare GTV in der mpMRT. Alle Patienten erhielten Goldmarker zur Positionierungskontrolle während der bildgeführten Strahlentherapie (IGRT). Eine elektive Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege wurde nicht vorgenommen. Das bRFS wurde anhand der Phoenix-Kriterien bestimmt. Da sich die klinische Praxis während der Durchführung der Studie – insbesondere durch die Etablierung der Positronenemissionstomographie (PET) mit Tracern gegen das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) – verändert hatte, hing die Durchführung der Bild-

Originalpublikation Groen V, Haustermans K, Pos F et al (2021) Patterns of Failure Following External Beam Radiotherapy With or Without an Additional Focal Boost in the Randomized Controlled FLAME Trial for Localized Prostate Cancer. *Eur Urol*. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.12.012>.

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

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

gebung von den behandelnden Ärzten und den jeweiligen Zentren ab.

Das Rezidivmuster wurde anhand der verwendeten bildgebenden Methoden während der Studiennachverfolgung mit deskriptiver Statistik analysiert. Es wurde zwischen Lokalrezidiven („local failure“ [LF]), regionalen Rezidiven („regional metastatic failure“ [rMF], definiert als regionale Lymphknotenmetastasen ohne Lokalrezidive oder Fernmetastasen) und distanten Rezidiven („distant metastatic failure“ [dMF], definiert als distante Metastasen ohne regionale Lymphknotenmetastasen oder Lokalrezidive) unterschieden. Für die Überlebensanalysen wurden regionale und distante Metastasen zu rdMF zusammengefasst. Unterschiede zwischen LFS und rdMFS wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen und „log-rank t-test“ bestimmt. Unter Berücksichtigung klinischer und pathologischer Parameter (Gleason-Score, T-Kategorie, initialer PSA-Wert und Hormontherapie) wurden Cox-Regressionen durchgeführt. Zudem erfolgten Korrelationen zwischen der D98% des GTV und den Rezidivendpunkten, um eine Dosis-Wirkungs-Kurve zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit von LF und rdMF bis zu 7 Jahre nach RT erstellen zu können.

Ergebnisse 571 Patienten, davon 84 % mit hohem und 16 % mit intermediärem Risiko nach EAU-Kriterien, wurden in die FLAME-Studie eingeschlossen. 65 % der Patienten erhielten eine Androgendeprivation (ADT). In die Per-Protokoll-Analyse wurden 271 Patienten im Kontrollarm und 264 im experimentellen Arm behandelt. Die Bildgebung bei den insgesamt 95 Rezidiven umfasste Knochenszintigraphie (11 %), Computertomographie (CT, 13 %), Cholin-PET (13 %), PSMA-PET (72 %) sowie die mpMRT (26 %).

Im Vergleich zum Standardarm traten im experimentellen Arm seltener Lokalrezidive (21 vs. 7), regionale Rezidive (22 vs. 7) und distante Rezidive auf (34 vs. 25, davon distante Lymphknotenmetastasen 13 vs. 11, Knochenmetastasen 15 vs. 12 und viszerale Metastasen 6 vs. 2). Im experimentellen Arm wurden seltener Therapien wegen eines Rezidivs durchgeführt (26 vs. 40). LFS ($p=0,008$) und rdMFS ($p=0,02$) waren signifikant unterschiedlich in beiden Armen. Die Cox-Regression zeigte einen Vorteil für die fokale Dosisescalation mit einer adjustierten Hazard Ratio (HR) von 0,33 (95 %-Konfidenzintervall [CI] 0,14–0,80) für LFS und 0,56 (95 %-CI 0,34–0,91) für rdMFS. Die Dosis-Wirkungs-Kurven zeigten eine geringere Vorhersagekraft für die Entstehung von LF und rdMF mit steigender Dosis, welche bei fokalen Boost-Dosen ≥ 85 Gy 0 % für LF und < 10 % für rdMF gegenüber 15 % nach Standarddosierung von 77 Gy betrug.

Schlussfolgerung der Autoren Eine fokale Dosisescalation der mpMRT-definierten GTV bis zu 95 Gy verbessert das LFS und rdMFS signifikant und deutlich. Eine Behandlung

des Primärtumors mit höheren Dosen reduziert das Risiko für die Entstehung von regionalen und distanten Metastasen. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass eine unzureichende Behandlung des Primärtumors zur Entstehung von Rezidiven beiträgt. Zudem hat eine Dosisescalation auch unterhalb von 95 Gy positive Auswirkungen auf das LFS und rdMFS. Die verbleibende Rate von rdMF könnte möglicherweise auf bereits initial bestehende Mikrometastasen zurückzuführen sein.

Kommentar

Die FLAME-Studie hat mit ihren beeindruckenden Ergebnissen gezeigt, dass eine fokale Dosisescalation die Ergebnisse nach primär definitiver Strahlentherapie von intermediären und Hochrisiko-PCa-Patienten weiter verbessert. Die hier vorliegende Studie unterstreicht, dass eine fokale Dosisescalation als neuer Therapiestandard in der EBRT akzeptiert werden sollte. Es ist davon auszugehen, dass sich die positiven Effekte der fokalen Dosisescalation auch auf das Gesamtüberleben übertragen werden.

Erfreulicherweise scheint der fokale Boost keine signifikanten Auswirkungen auf das Toxizitätsprofil zu haben [1]. Zudem konnte das FLAME-Konsortium in zwei kürzlich veröffentlichten Analysen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für das Auftreten von urogenitaler und rektaler Toxizität und die applizierte Dosis auf Blase, Urethra und Rektum zeigen [2, 3]. Folglich kann durch Einhaltung strengerer Dosisvorgaben möglicherweise die Entstehung von Nebenwirkungen weiter reduziert und damit eine verbesserte Lebensqualität gewährleistet werden. In diesem Kontext sollte der Effekt einer fokalen Dosisescalation gegenüber möglicher Toxizität abgewogen werden.

Die Autoren dieser Studie konnten zum ersten Mal zeigen, dass sich eine fokale Dosisescalation positiv auf die Entstehung regionaler und distanter Metastasen auswirkt. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass der hier analysierte Endpunkt rdMFS nicht mit dem als OS-Surrogatparameter validierten Endpunkt MFS gleichzusetzen ist. Dieser wurde von der Initiative *Intermediate Clinical Endpoint in Carcinoma of the Prostate* als ausschließliches Auftreten von distanten Metastasen definiert und basiert auf konventioneller Bildgebung. Da die Implementierung der PSMA-PET in die Rezidivdiagnostik zu einer früheren und vermehrten Detektion regionaler und distanter Metastasen führt, müssen zukünftige Studien die Bedeutung von regionalem und distantem metastasenfreiem Überleben in der PSMA-PET-Ära analysieren. Erwähnenswert ist, dass die Autoren eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Reduktion regionaler und distanter Metastasen finden und beschreiben konnten, sodass Patienten auch von einem Boost mit reduzierten Dosen (≥ 85 Gy) zu profitie-

ren scheinen. Die niedrigen Raten an regionalen Rezidiven im fokalen Dosisescalationsarm stellen zudem den „benefit“ einer zusätzlichen elektiven Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege [4] und die Intensivierung einer konkomitanten Systemtherapie [5] infrage, da in der FLAME-Studie keine pelvine Bestrahlung durchgeführt wurde und nur relativ wenige Patienten eine ADT erhielten.

Während die insgesamt beeindruckenden Ergebnisse die Grundlage für eine schon heute sehr gute Therapie für Patienten mit primärem lokalisiertem Hochrisiko-PCa bieten, zeigt sie erneut, dass zusätzliche prädiktive Marker für eine verbesserte Risikostratifizierung notwendig sind, um eine optimale und personalisierte Therapie zu finden. Eine Möglichkeit hierzu bietet die heutzutage auch in der Primärdiagnostik von Hochrisikopatienten als Standard anerkannte PSMA-PET/CT [6], die durch ihre verbesserte Detektion nodaler und distanter Metastasen das primäre Therapiemanagement maßgeblich beeinflusst.

Zusätzlich ermöglicht die PSMA-PET ein verbessertes intraprostatitisches Staging. Aufgrund der höheren Sensitivität in der Detektion der intraprostatitischen Tumormasse und der weniger anspruchsvollen GTV-Definition im Vergleich zur mpMRT bietet die Implementierung der PSMA-PET zur fokalen Dosisescalation die Möglichkeit einer besseren Tumorabdeckung und damit möglicherweise eine weitere Verbesserung der Rate lokaler, regionaler und distanter Rezidive [7]. Ziel zukünftiger Forschung muss die Extraktion von radiomischen Merkmalen und die Analyse dieser und etablierter Merkmale auf Basis von künstlicher Intelligenz sein, um die nichtinvasive Charakterisierung des PCa zu verbessern und mit der Entwicklung prognostischer und prädiktiver Marker eine verbesserte Risikostratifizierung und Patientenselektion zu ermöglichen [8].

Schließlich haben sich in den vergangenen Jahren die moderat hypofraktionierten RT-Konzepte (MHRT) und die stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) in der Behandlung des PCa etabliert. Während für Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko von einer Gleichwertigkeit dieser Therapieregime mit einer konventionell fraktionierten RT ausgegangen werden kann, ist dies bei Hochrisikopatienten noch nicht abschließend geklärt. Die Ergebnisse der englischen PACE-C (NCT01584258)-Studie werden zur Beantwortung dieser Frage beitragen. Ob die Behandlung von Hochrisikopatienten auch mit diesen modernen Therapieregimen der fokalen Dosisescalation erreicht wird, wird u. a. die HypoFocal-SBRT-Studie untersuchen, in der die fokale dosisescalierende SBRT auf Basis der Implementierung der PSMA-PET und mpMRT analysiert wird [9].

Fazit

- Eine fokale Dosisescalation in der EBRT verbessert nicht nur die Rate biochemischer Rezidive, sondern auch lokaler, regionaler+ distanter Metastasen.
- Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen fokaler Boost-Dosis und dem Auftreten von lokalen, regionalen und distanten Metastasen. Wir dürfen also davon ausgehen, dass auch Dosisescalationen unterhalb von 95 Gy (≥ 85 Gy) mit hoher Wahrscheinlichkeit einen positiven Therapieeffekt haben.
- Weitere prädiktive Marker zur Verbesserung der Risikostratifizierung sind notwendig, um Patienten zu identifizieren, die in der Ära der PSMA-PET und fokalen Dosisescalation von einer Therapieescalation bzw. -deescalation profitieren dürften.
- Die HypoFocal-SBRT-Studie wird die SBRT mit fokaler Dosisescalation auf Basis der PSMA-PET und mpMRT bei intermediären und Hochrisiko-PCa-Patienten analysieren.

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

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt S.K.B. Spohn und A.-L. Grosu geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

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

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

Literatur

1. Kerkmeijer LGW et al (2021) Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 39(7):787–796. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02873>
2. Groen VH et al (2021) Anorectal dose-effect relations for late gastrointestinal toxicity following external beam radiotherapy for prostate cancer in the FLAME trial. *Radiother Oncol* 162:98–104. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.06.033>
3. Groen VH et al (2021) Urethral and bladder dose-effect relations for late genitourinary toxicity following external beam radiothe-

- rapy for prostate cancer in the FLAME trial. *Radiother Oncol* 167(28):127–132. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.12.027>
4. Murthy V et al (2021) Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 39(11):1234–1242. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03282>
 5. Attard G et al (2022) Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet* 399(10323):447–460. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02437-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02437-5)
 6. Hofman MS et al (2020) Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 395(10231):1208–1216. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7)
 7. Zamboglou C et al (2016) 68ga-HBED-CC-PSMA PET/CT versus histopathology in primary localized prostate cancer: a Voxel-wise comparison. *Theranostics* 6(10):1619–1628. <https://doi.org/10.7150/thno.15344>
 8. Spohn SKB, Bettermann A et al (2021) Radiomics in prostate cancer imaging for a personalized treatment approach—current aspects of methodology and a systematic review on validated studies. *Theranostics* 11:8027–8042. <https://doi.org/10.7150/thno.61207>
 9. Zamboglou C, Spohn SKB et al (2021) PSMA-PET/MRI-based focal dose escalation in patients with primary prostate cancer treated with stereotactic body radiation therapy (hypofocal-SBRT): study protocol of a randomized, Multicentric phase III trial. *Cancers* 13(22):5795–5718. <https://doi.org/10.3390/cancers13225795>

Weiterführende Literatur

18. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2019) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens, Kurzversion 1.0. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren>. Zugegriffen: 10. Apr. 2022 (AWMF-Registernummer: 043/049OL)