



Zielvolumenreduktion durch ^{18}F -FDG-PET/CT-basierte „involved field“ Bestrahlung beim fortgeschrittenen NSCLC möglicherweise neuer Standard: Ergebnisse der PET-Plan-Studie

Denise Bernhardt¹ · Stephanie E. Combs²

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Hintergrund Die Entwicklungen sowie die Verfügbarkeit von Untersuchungen im Bereich der molekularen Bildgebung eröffnen nicht nur in der Diagnostik, sondern auch in der Therapie von onkologischen Erkrankungen neue Möglichkeiten. Ziel der PET-Plan-Studie von Nestle et al. [1] war es, erstmals zu prüfen, ob eine Reduktion des Zielvolumens (ZV) mit Unterstützung einer ^{18}F -Fluor-Deoxyglukose (^{18}F -FDG)-PET-Bildgebung machbar und zuverlässig ist im Vergleich mit einer konventionell geplanten Radiochemotherapie (RCT) des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) inklusive einer elektiven Lymphknotenbestrahlung.

Patienten und Methoden Die prospektive, randomisierte und multizentrische Studie PET-Plan (ARO-2009-09) rekrutierte an 24 deutschen, österreichischen und Schweizer Kliniken zwischen 2009 und 2016 insgesamt 311 noch nicht behandelte Patienten >18 Jahre mit einem inoperablen, lokal fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine RCT indiziert war (ECOG-Status <3). Es wurden 205/311 Patienten zur ZV-Definition 1:1 auf 2 Gruppen randomisiert:

^{18}F -FDG-PET plus CT-basiertes Zielvolumen mit elektiver nodaler Bestrahlung (ENRT [„conventional target group“]) oder ZV-Definition mit ^{18}F -FDG-PET allein („ ^{18}F -FDG-PET-based target group“). In beiden Gruppen erfolgte eine dosisesskalierte, platinbasierte simultane RCT mit 2 Gy ED bis 60–74 Gy. Die Dosisverschreibung erfolgte individuell anhand definierter Normalgewebs-Constraints (Konzept der isotoxischen Radiotherapie). Die Studie verwendete ein Nichtunterlegenheitsdesign. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum lokoregionären Progress ab Randomisierung in der Annahme, dass die ^{18}F -FDG-PET-basierte Planung der konventionellen Planung nicht unterlegen ist. Das Kollektiv, bei dem die Vorgehensweise per Protokoll erfolgte, wurde in die Primäranalyse aufgenommen. Das „Safety-Kollektiv“ enthielt alle Patienten, die irgendeine studienspezifische Behandlung erhielten.

Ergebnisse Es wurden 205 von 311 Patienten auf die „conventional target group“ ($n=99$) und die „ ^{18}F -FDG PET-based target group“ ($n=106$; die „intention to treat group“) randomisiert. 172 Patienten wurden per Protokoll behandelt (84 Patienten in der „conventional target group“ und 88 in der „ ^{18}F -FDG PET-based target group“). Nach einem medianen Follow-up von 29 Monaten zeigte sich in der „ ^{18}F -FDG PET-based target group“ keine Unterlegenheit hinsichtlich des Risikos einer lokoregionären Progression gegenüber der per Protokoll behandelten Patienten in der „conventional target group“ (14 % [95 %-KI: 5–21] vs. 29 % [17–38] nach 1 Jahr; HR: 0,57 [95 %-KI: 0,30–1,06]). Gleiches zeigte sich in der „intention to treat group“ (17 % [95 %-KI: 9–24] vs. 30 % [20–39] nach 1 Jahr; HR: 0,64 [95 %-KI: 0,37–1,10]). Damit war die lokoregionäre Progressionsrate in der experimentellen Gruppe um fast die Hälfte niedriger als in der „conventional target group“.

Die häufigsten Nebenwirkungen mit einem Grad ≥ 3 waren die Ösophagitis bzw. die Dysphagie bei 16 von 99 Patienten [16 %] in der konventionellen Gruppe vs. 17 von 105 Patienten [16 %] in der „ ^{18}F -FDG-PET-based target group“.

Originalpublikation Nestle U, Schimek-Jasch T, Kremp ST et al (2020) Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 21:581–592. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30013-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30013-9)

✉ Dr. med. Denise Bernhardt
denise.bernhardt@mri.tum.de

Univ. Prof. Dr. med. Stephanie E. Combs
stephanie.combs@tum.de

¹ Medizinische Fakultät, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), Ismaninger Straße 22, 81675 München, Deutschland

² Institut für Strahlenmedizin (IRM), Helmholtz Zentrum München, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Oberschleißheim, Deutschland

Die häufigsten Spättoxizitäten waren lungenassoziiert (12 [12%] vs. 11 [10%]), 20 Todesfälle waren potenziell therapiebedingt (7 vs. 13).

Es gab keinen Unterschied im Gesamtüberleben oder progressionsfreien Überleben in den beiden Hauptgruppen. Dabei war die mittlere Dosis signifikant höher in der „¹⁸F-FDG PET-based target group“ (67,3 Gy [SD 5,2] vs. 65,3 Gy [5,3]). Dosierungen >68 Gy konnten häufiger in der volumenrestriktiven „¹⁸F-FDG PET-based target group“ erreicht werden (41 [47%] von 88 Patienten vs. 28 [33%] von 84 Patienten).

Schlussfolgerung der Autoren Eine PET-basierte Reduktion des strahlentherapeutischen Zielvolumens ist beim lokal fortgeschrittenen NSCLC machbar und im Ergebnis einer konventionellen Therapieplanung nicht unterlegen. Dabei kann eine ¹⁸F-FDG-PET-basierte Volumenreduktion der Zielvolumina im Sinne einer „involved field radiation therapy“ (IFRT) die lokale Kontrolle verbessern, ohne die Toxizität zu erhöhen. Die in der PET-Plan-Studie definierte, volumenreduzierte Konturierung könnte damit der neue „standard of care“ (Therapiestandard) bei der RCT des fortgeschrittenen NSCLC werden.

Kommentar

Die im *Lancet Oncology* publizierte Studie von Nestle et al. [1] zeigte, dass mit einer ¹⁸F-FDG-PET-basierten Konturierung und Zielvolumendefinition eine Volumenreduktion ohne Unterlegenheit bei der lokoregionären Kontrolle im Vergleich zu einer großvolumigeren, elektiven Lymphknotenbestrahlung (ENRT) möglich ist. Dieses Vorgehen ermöglicht auch eine moderate Dosisescalation ohne Anstieg der Toxizität, bei einer Halbierung der lokalen Progressionsrate (14 vs. 29%). Selbst dann, wenn es formal wegen des Nichtunterlegenheitsdesigns nicht angebracht ist, eine Überlegenheit der volumenreduzierten ¹⁸F-FDG-PET-Planung zu zeigen, ist diese Studie doch als „practice confirming“ für die IFRT anzusehen [2, 3].

Bisherige Studien zeigten bereits, dass die IFRT bei der elektiven nodalen Bestrahlung beim NSCLC bevorzugt werden sollte, da mit der IFRT vermutlich kein erhöhtes Risiko für einen lokalen „relaps“ besteht, aber das Risiko für therapieassoziierte Nebenwirkungen reduziert werden kann [4–6]. Die PET-Plan-Studie ist nun die erste ihrer Art, die eine ¹⁸F-FDG-basierte Volumenreduktion im randomisierten Setting evaluierte und eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu einer konventionellen IFRT zeigen konnte. Es ist bekannt, dass in der Radioonkologie die Zielvolumenkonturierung auch bei Experten mit langjähriger Erfahrung recht unterschiedlich sein kann. Die PET-Plan-Studie profitierte in diesem Fall von einer strengen Qualitätssicherung,

unterstützt von Trainingsprogrammen für alle beteiligten Zentren [7–9]. Eine wesentliche Stärke war außerdem das multizentrische Setting, und zwar sowohl prospektiv als auch retrospektiv zur Bewertung der Zielvolumina und der Risikoorgankonturierung. Es bestanden auch strenge Vorgaben bei Protokollverstößen, was sicherlich zu einer klaren Aussage der Studie beigetragen. Erwähnenswert ist hier zudem, dass gemäß Protokoll eine semiautomatisierte Konturierung empfohlen wurde. Variationen bei den Bildparametern könnten ansonsten bei verschiedenen semiautomatisierten Verfahren und auch bei der manuellen Konturierung zu einer Abweichung von >50% führen [9].

Vorangegangene Dosisescalationsversuche, wie beispielsweise in der RTOG 0617-Studie, bei der eine simultane, dosiseskalierte RCT bis 74 Gy durchgeführt worden war, verbesserten das Outcome nicht [10]. Zu berücksichtigen ist dabei, dass in RTOG 0617 ein fixes Dosiskonzept vorgegeben war, wohingegen in der PET-Plan-Studie eine schrittweise und isotoxische Dosierung angewendet wurde. Dieses Vorgehen ermöglichte eine studienspezifische, aber dennoch patientenspezifisch-individualisierte Dosisescalation. Dies führte zu einer etwas breiteren und moderateren Dosisverteilung als beispielsweise in der RTOG 0617-Studie, was deren negativen Ergebnisse erklären könnte – im Vergleich zur PET-Plan-Studie. In Letzterer wurde auch keine erhöhte Toxizität durch die moderate Dosisescalation beobachtet, was durch die isotoxische Radiotherapieplanung, aber auch die geringeren Zielvolumina in der experimentellen Gruppe zu erklären ist. Eine kürzlich veröffentlichte gepoolte, retrospektive Analyse aus 16 Studien untermauerte diese Erfahrung; die IFRT war mit einer signifikant geringen Rate an Grad-3-Nebenwirkungen verbunden und zeigte bei einer Dosierung von 60 Gy auch ein verbessertes Outcome im Vergleich zur ENRT oder höheren Dosiskonzepten (>60 Gy; [11]). Zusammengefasst verdeutlichen diese Ergebnisse, wie relevant die Normalgewebsbelastung in der Behandlung thorakaler Tumoren für das Überleben ist und dass eine Dosisescalation nur dann Sinn macht, wenn dies nicht mit einer Erhöhung der Toxizität einhergeht, die offenbar empfindlich das Outcome beeinträchtigt. Einen Einfluss der mittleren Herzdosis auf das Überleben zeigte die PET-Plan-Studie nicht. Interessant ist, dass in der PET-Plan-Studie die Halbierung des lokoregionären Progresses bei gleichzeitig nicht erhöhter Rezidivrate „out of field“, keinen Einfluss auf das Überleben hatte. Vorangegangene Studien zeigten nämlich eine klare Beziehung zwischen der thorakalen Rezidivrate bzw. dem thorakalen Progress und dem Überleben [12]. Die Post-hoc-Analyse zeigte die Anzahl der im ¹⁸F-FDG-PET/CT befallenen Lymphknotenstationen als einen unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben, was sich allerdings nicht auf das jeweilige nodale Stadium übertragen ließ.

Die Ergebnisse der bereits 2009 initiierten PET-Plan-Studie fallen nun in die Ära der Immuntherapie, die seit der Veröffentlichung der PACIFIC-Studie [13] ein fester Bestandteil der Primärtherapie des NSCLC geworden ist. Präklinische wie klinische Studien konnten zeigen, dass der antitumoröse Effekt der Immuntherapie durch eine Lokaltherapie, wie es die Bestrahlung ist, noch verbessert werden kann [14]. Neben den direkt zytotoxischen Effekten der RT können zusätzlich auch eine Reihe weiterer Mechanismen das Tumormilieu verändern [15], und es können sich synergistische Effekte ergeben bei der Kombination von RT und Immuntherapie [16], die sogar über lokale Effekte hinausgehen, sog. „abscopal effects“ [17–19]. Es besteht aber Unklarheit über die optimale Dosierung, Fraktionierung und Sequenz der Therapien, wobei die RT sowohl immunstimulatorisch als auch immunsuppressiv wirken kann. Auch in der PET-Plan-Studie muss sich die verbesserte lokale Kontrolle nicht alleine mit der moderat höheren Dosis in der experimentellen Gruppe erklären lassen. Möglicherweise ist dies tatsächlich durch Volumeneffekte zu erklären, was einer neuen Denkweise in der Radioonkologie entsprechen würde. Eine experimentelle Studie zeigte bereits am Mausmodell, dass die Bestrahlung des Lymphabflusses die Induktion von CD8-T-Zell-vermittelter Immunantwort in der Kombination mit Checkpointinhibitoren verhindert. Die ENRT kann also durch die großflächige Bestrahlung des Lymphabflusses zu einer Immunsuppression führen, was wiederum zu einer veränderten Zytokinexpression und verminderten CD8-T-Zell-Funktion führt. Die PET-Plan-Studie lieferte damit bereits indirekt Antworten auf Fragen, die es bei der Konzeption der Studie noch nicht gab.

Fazit

Die PET-Plan-Studie zeigt, dass die IFRT auf der Basis der ¹⁸F-FDG-PET möglich und sicher ist, bei daraus resultierender Reduktion der Zielvolumina und ggf. moderater Dosisescalation. Voraussetzung ist allerdings eine qualitätsgesicherte Bestrahlungsplanung in einem geschulten Setting auf Expertenniveau.

Die PET-Plan-Studie stößt außerdem weitere Fragestellungen an für Studien im Hinblick auf evtl. noch radikalere Volumenreduktionen im Vergleich mit den herkömmlichen und klassischen Zielvolumenkonzepten, sowie weiteren Dosisescalationen in der Strahlentherapie über das Lungenkarzinom hinaus. In der Ära der Immuntherapie wird ein neuer Standard gesetzt, wobei sich das volle Ausmaß der Vorteile dieses Vorgehens erst in zukünftigen Studien zeigen wird.

Denise Bernhardt und Stephanie E. Combs, München

Interessenkonflikt D. Bernhardt und S.E. Combs geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Nestle U et al (2020) Articles Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre , open-label , randomised , controlled trial. *Lancet Oncol.* [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30013-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30013-9)
2. De Ruyscher D et al (2017) European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 124:1–10
3. Nestle U et al (2018) ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 127:1–5
4. Fleckenstein J, Kremp K, Kremp S, Palm J, Rube C (2015) IMRT and 3D conformal radiotherapy with or without elective nodal irradiation in locally advanced NSCLC: A direct comparison of pet-based treatment planning. *Strahlenther Onkol* 192:75–82
5. Sulman EP, Komaki R, Klopp AH, Cox JD, Chang JY (2009) Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 4(1):5. <https://doi.org/10.1186/1748-717x-4-5>
6. Li R et al (2016) Involved field radiotherapy (IFRT) versus elective nodal irradiation (ENI) for locally advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of incidence of elective nodal failure (ENF). *Radiat Oncol* 11:124
7. Nestle U et al (2015) Improved inter-observer agreement of an expert review panel in an oncology treatment trial—Insights from a structured interventional process. *Eur J Cancer* 51:2525–2533
8. Schimek-Jasch T et al (2015) Verbesserung der Zielvolumendefinition durch einen Dummy Run mit interventionellem Konturierungstraining beim lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom: Reduktion der Interobserver-Variabilität in klinischen Multizenterstudien. *Strahlenther Onkol* 191:525–533
9. Schaefer A et al (2012) Multizentrische kalibrierung eines adaptiven schwellwertverfahrens zur PET-basierten volumen konturierung in der bestrahlungsplanung des lungenkarzinoms. *Nuklearmedizin* 51:101–110
10. Bradley JD et al (2015) Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:187–199
11. Schild SE et al (2019) Toxicity related to radiotherapy dose and targeting strategy: a pooled analysis of cooperative group trials of combined modality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 14:298–303
12. MacHtay M et al (2012) Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Oncol* 7:716–722
13. Antonia SJ et al (2017) Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377:1919–1929
14. Theurich S et al (2016) Local tumor treatment in combination with systemic ipilimumab immunotherapy prolongs overall survival in patients with advanced malignant melanoma. *Cancer Immunol Res* 4:744–754
15. Demaria S, Coleman CN, Formenti SC (2016) Radiotherapy: changing the game in immunotherapy. *Trends Cancer* 2:286–294
16. Deng L et al (2014) Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 124:687–695

17. Buchwald ZS et al (2018) Radiation, immune checkpoint blockade and the abscopal effect: a critical review on timing, dose and fractionation. *Front Oncol*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00612>
18. Theelen WS, de Jong MC, Baas P (2020) Synergizing systemic responses by combining immunotherapy with radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: the potential of the abscopal effect. *Cancer Treat Res* 142:106–113
19. Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC (2013) An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res* 1:365–372