



Hyaluronsäurespacer zur Optimierung der Rektumdosis bei hypofraktionierter Radiotherapie der Prostata

Reinhardt Krcek¹ · Mohamed Shelan¹

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

Hintergrund der Arbeit Die moderate Hypofraktionierung in der Radiotherapie des primären Low- und Intermediate-risk-Prostatakarzinoms ist heute der Therapiestandard [1], einhergehend mit einer hohen Effektivität und guten Toxizitätsdaten [2]. Dennoch ist hier die Rate an gastrointestinaler Akuttoxizität höher als bei der normofraktionierten Radiotherapie, während die Rate an später gastrointestinaler Toxizität vergleichbar ist [3]. Für die normofraktionierte Radiotherapie konnte in einer randomisierten Studie gezeigt werden, dass die späte Rektaltoxizität durch den Einsatz von Spacern, welche zwischen Rektum und Prostata eingesetzt werden, reduziert werden kann [4, 5]. Randomisierte Daten zur hypofraktionierten Radiotherapie fehlen jedoch.

Studiendesign/Methoden Diese multizentrische Studie rekrutierte Patienten mit Low- und Intermediate-risk-Prostatakarzinom in 12 Zentren in den USA, Spanien und Australien zwischen März 2020 und Juni 2021, welche zur Radiotherapie vorgesehen waren. Es erfolgte der Einschluss von 201 Patienten mit einer 2:1-Randomisierung zwischen prätherapeutischer Hyaluronsäurespacerimplantation mit Fiducials vs. Fiducials ohne Spacer (Kontrollgruppe) mit Verblindung des Patienten. Bei den Patienten der Spacergruppe wurden Baseline-CT+MRI durchgeführt sowie eine Wiederholung nach Intervention, bei der Kontrollgruppe erfolgte die Bildgebung zur Planung nur nach der Intervention. Anschließend wurde eine Radiotherapie (IGRT) mittels 60 Gy (3 Gy/Fraktion) appliziert. Eine ADT wurde erlaubt. Das Follow-up betrug 6 Monate.

Originalpublikation Mariados NF, Orio PF, Schiffman Z et al (2023) Hyaluronic Acid Spacer for Hypofractionated Prostate Radiation Therapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023:e227592.

✉ Mohamed Shelan, MD
mohamed.shelan@insel.ch

¹ Department of Radiation Oncology, Inselspital, Bern University Hospital and University of Bern, Bern, Switzerland

Es wurde untersucht, ob in der hypofraktionierten Radiotherapie mit dem Einsatz von Hyaluronsäurespacern die Rektaldosimetrie verbessert werden kann (primärer Endpunkt: mehr als 70 % der Patienten in der Spacergruppe mit 25 % höherer Reduktion von V54 des Rektums) und ob die 3-Monats-Gastrointestinaltoxizität von Grad 2 oder höher der Spacergruppe nicht unterlegen ist gegenüber der Kontrollgruppe (sekundärer Endpunkt). Zudem wurde die Lebensqualität mittels EPIC-26-Quality-of-Life-Fragebogen erhoben (Baseline, nach 3 und nach 6 Monaten).

Ergebnisse Von den 201 randomisierten Patienten wurden 136 in die Spacergruppe und 65 in die Kontrollgruppe randomisiert. 133 Patienten mit Spacer konnten analysiert werden. Der primäre Endpunkt (Reduktion V54 des Rektums >25 %) konnte in 131/133 Patienten erreicht werden. Von den 136 Patienten der Spacergruppe hatten nur 4 Patienten (2,9 %) gastrointestinale Toxizität Grad ≥ 2 , während aus der Kontrollgruppe 9 Patienten (13,8 %) diese Nebenwirkungen aufwiesen; hier wurde aus dem Nichtunterlegensdesign eine Überlegenheit der Spacergruppe gezeigt bei 3 Monaten. Bezüglich Lebensqualität hatte mit 26,5 % ein geringerer Anteil der Patienten in der Spacergruppe eine Verschlechterung in der Darmfunktion nach 3 Monaten im Vergleich zu 37,7 % in der Kontrollgruppe ($p=0,13$).

Schlussfolgerung der Autoren Die Autoren schließen, dass der Einsatz von Rektalspacern die Rektaldosimetrie verbessern kann und das Risiko für höhergradige gastrointestinale Akuttoxizität verringert werden kann.

Kommentar

Aufgrund der heutzutage sehr guten Prognose vieler Patienten mit Prostatakarzinom liegt eines der Augenmerke in der Verbesserung der Therapie in der Reduktion der Nebenwirkungen.

Die vorliegende Studie spielt in diese Richtung. Es konnte hier eine große, randomisierte und multizentrische Studie auf drei Kontinenten aufgesetzt werden, welche den Einsatz von Rektalspacern bei einem zeitgemäßen Fraktionierungskonzept untersucht. Es muss auch positiv angemerkt werden, dass diese Studie während der COVID-Pandemie durchgeführt werden konnte.

Verschiedene Punkte müssen jedoch in der Einordnung der Studie bedacht werden: Erstens ist der primäre Endpunkt nicht optimal gewählt. Für die Analyse der Effektivität des Rektalspacers wäre die gastrointestinale Toxizität als primärer Endpunkt besser gewählt. Zudem ist neben der Akuttoxizität vor allem die Langzeittoxizität relevant; hier ist das 6 Monats-Follow-up zu kurz, um valide Aussagen dazu zu treffen.

Zweitens wurden die Ärzte für die Intervention nicht verblindet, möglicherweise beeinflusste dies die Interpretation des Behandlungseffekts und/oder der Toxizität.

Drittens weist auch die Analyse der Lebensqualität Schwächen auf: Zum einen ist das Follow-up (maximal 6 Monate) zu kurz, um valide Aussagen für die Patienten zu erreichen. Zum anderen ist die Interpretation irreführend: Nach 3 Monaten hätten weniger Patienten eine Reduktion der Darmfunktion. Diese Resultate sind jedoch nicht signifikant ($p=0,13$). Korrekt wäre hier zu sagen, dass es durch den Einsatz von Rektalspacern keine Einflüsse auf die Lebensqualität nach 3 und 6 Monaten Follow-up gibt.

Nicht zuletzt besteht zudem ein deklariertes Interessenkonflikt eines relevanten Anteils der Studienautoren mit dem Hersteller (Palette Life Sciences) der Spacer. Zudem wurde der Hersteller in das Design der Studie, die Durchführung und in die Analyse der Daten involviert. Einflüsse dadurch sind zumindest nicht auszuschließen.

Fazit Trotz der dosimetrischen, guten Resultate und der leicht verbesserten akuten Rektaltoxizität (Grad 2 oder höher) fehlt die Translation in die Langzeittoxizität, welche für die Patienten äußerst relevant ist. Zudem bestehen vom Studiendesign her signifikante Schwächen, die allein anhand dieser Studie eine generelle Empfehlung des Einsatzes dieser kostspieligen Intervention nicht möglich machen. Bevor der Einsatz von Rektalspacern in der hypofraktio-

nierten Prostataradiotherapie empfohlen werden kann, sind ein längeres Follow-up und ein verbessertes Studiendesign notwendig. Zudem muss eine Kosteneffektivitätsanalyse erfolgen, um zu prüfen, ob eine Spacerimplantation auch ökonomisch gerechtfertigt ist.

Reinhardt Krcek und Mohamed Shelan, Bern

Interessenkonflikt R. Krcek und M. Shelan geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Rodin D, Tawk B, Mohamad O, Grover S, Moraes FY, Yap ML, Zubizarreta E, Lievens Y (2021) Hypofractionated radiotherapy in the real-world setting: an international ESTRO-GIRO survey. *Radiother Oncol* 157:32–39. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.003>
2. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, Graham J, Kirkbride P, Logue J, Malik Z, Money-Kyrle J, O’Sullivan JM, Panades M, Parker C, Patterson H, Scrase C, Staffurth J, Stockdale A, Tremlett J, Bidmead M, Mayles H, Naimith O, South C, Gao A, Cruickshank C, Hassan S, Pugh J, Griffin C, Hall E (2016) Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 17(8):1047–1060. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30102-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30102-4)
3. Datta NR, Stutz E, Rogers S, Bodis S (2017) Conventional versus hypofractionated radiation therapy for localized or locally advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis along with therapeutic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 99(3):573–589. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.07.021>
4. Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, Beyer D, Kurtzman S, Bogart J, Hsi RA, Kos M, Ellis R, Logsdon M, Zimberg S, Forsythe K, Zhang H, Soffen E, Francke P, Mantz C, Rossi P, DeWeese T, Hamstra DA, Bosch W, Gay H, Michalski J (2015) Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92(5):971–977. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.04.030>
5. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, Beyer D, Kurtzman S, Bogart J, Hsi RA, Kos M, Ellis R, Logsdon M, Zimberg S, Forsythe K, Zhang H, Soffen E, Francke P, Mantz C, Rossi P, DeWeese T, Daignault-Newton S, Fischer-Valuck BW, Chundury A, Gay H, Bosch W, Michalski J (2017) Continued benefit to rectal separation for prostate radiation therapy: final results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97(5):976–985. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.12.024>



Dosiseskalation mittels Brachytherapie zur Erhöhung der Organerhaltungsrate beim Rektumkarzinom

Elena Riggenbach¹ · Kristina Lössl¹ · Hossein Hemmatzad¹

Angenommen: 11. Mai 2023 / Online publiziert: 16. Mai 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2023

Hintergrund Mit verschiedenen Intensivierungsstrategien konnte beim Rektumkarzinom die Zahl der Patienten mit klinischer Komplettremission erhöht werden, womit die Frage nach nichtoperativem Management (NOM) an Bedeutung gewonnen hat. Nachdem sich das NOM durch den Ansatz der totalen neoadjuvanten Therapie im OPRA-Trial erfolgreich umsetzen ließ [1], liegt mit der hier kommentierten OPERA-Studie erste randomisierte, kontrollierte Evidenz zur Dosiseskalation als Strategie des intendierten Organerhalts vor (Gerard et al. 2023).

Patienten und Methoden In die multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie wurden Patienten mit operablem Adenokarzinom im mittleren oder distalen Rektum im Stadium cT2–T3b und cN0–N1 eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine normofraktionierte, perkutane Strahlentherapie („external beam radiation therapy“, EBRT) mit 45 Gy und begleitend Capecitabin. Die Randomisierung erfolgte in einen Arm mit zusätzlichem Boost mittels endorektaler 50kV-Kontaktbrachytherapie („contact X-ray brachytherapy“, CXBT; 90Gy in 3 Fraktionen über 4 Wochen; Experimentalarm) jeweils vor der EBRT (Tumoren <3 cm) bzw. danach (Tumoren ≥3 cm) oder in einen Arm mit perkutaner Dosisaufsättigung mit 9Gy (5×1,8Gy; Standardarm). Die Beurteilung des Ansprechens wurde mittels Endoskopie und MRI 14, 20 bzw. 24 Wochen nach Therapiestart vorgenommen. Im Falle einer klinischen (nahezu

Komplettremission („clinical complete response“, cCR oder „near-clinical complete response“, ncCR) wurde die Strategie des Organerhalts empfohlen, bei partiellem Ansprechen die totale mesorektale Exzision durchgeführt. Der primäre Endpunkt war der Organerhalt nach drei Jahren.

Ergebnisse Von den 148 Patienten die eingeschlossen und randomisiert wurden, waren 141 auswertbar (72 im Arm mit CXBT-Boost, 69 im Arm mit perkutanem Boost). Der Organerhalt nach 3 Jahren war bei Patienten mit CXBT-Boost signifikant häufiger gelungen als bei Patienten mit perkutanem Boost (81 % vs. 59 %; HR 0,36; $p=0,003$). Die Organerhaltungsrate für Tumoren unter 3 cm lag bei 97 % vs. 63 % (HR 0,07; $p=0,012$) und für Tumoren ≥3 cm bei 68 % vs. 55 % (HR 0,54; $p=0,11$). Die hauptsächliche (Spät-)Toxizität waren rektale Blutabgänge Grad 1–2, die häufiger in der Gruppe mit CXBT (63 %) als in jener mit perkutanem Boost (12 %) auftraten ($p<0,001$).

Schlussfolgerung der Autoren Der CXBT-Boost verbessert beim Rektumkarzinom signifikant die Organerhaltungsrate gegenüber einem Boost mit perkutaner Strahlentherapie, insbesondere bei Patienten mit Tumoren <3 cm. Dieser Therapieansatz kann Patienten mit cT2–cT3-Erkrankung und Wunsch nach Organerhalt angeboten werden.

Kommentar zur Originalpublikation

- Es ist wichtig hervorzuheben, dass sich die Patientenselektion auf frühe Stadien beschränkt. Etwa zwei Drittel der Patienten hatten T2-Tumoren (alle <5 cm) und jener Viertel mit Nodalbefall (cN1) hatte jeweils Lymphknoten <8 mm ohne weitere Risikofaktoren (wobei der Befall des zirkumferenziellen Resektionsrands nicht erwähnt wird). Die Mehrheit dieser Patienten hätte sich also für die alleinige Operation ohne ergänzende Chemo- oder Radiotherapie qualifiziert. Es gilt also, die Neben-

Originalpublikation Gerard JP, Barbet N, Schiappa R et al (2023) Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2–cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 8:356–367. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00392-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00392-2).

✉ Dr. med. Elena Riggenbach
elena.riggenbach@insel.ch

¹ Department of Radiation Oncology, Bern University, Inselspital, Freiburgstr. 10, 3010 Bern, Schweiz

wirkungen dieser Therapie dem Benefit des Organerhalts gegenüberzustellen.

- Der Anteil an Patienten, die eine (nahezu) Komplettremission erreichten (cCR oder ncCR) und sich in der Folge für ein NOM qualifizierten, war im Arm mit CXBT höher (92 % vs. 64 %). Der Unterschied im klinischen Ansprechen rührte primär von der endoskopischen und weniger von der bildmorphologischen MRI-Beurteilung. Die Endoskopie wurde nicht verblindet durchgeführt und könnte eine Überschätzung des tatsächlichen Mehrereffekts des CXBT-Boosts gegenüber dem perkutanen Boost zur Folge haben. Ein systematischer Unterschied in der Ansprechensbeurteilung zwischen den beiden Armen wird in der Diskussion eingeräumt, sollte jedoch keinen Effekt auf die beobachtete hohe Rate des Organerhalts haben.
- Während für Tumoren <3 cm eindruckliche Resultate präsentiert werden, wurde bei Tumoren ≥3 cm kein statistisch relevanter Vorteil gesehen, was Folge der relativ kleinen Fallzahl sein kann. Laufende Studien zur Rolle der CXBT bei fortgeschrittener Erkrankung (NCT05772923) werden hier möglicherweise mehr Auskunft geben können. Anzumerken ist, dass zum Organerhalt auch jene Patienten gerechnet wurden, die bei zweifelhaftem Befund eine lokale Exzision erhielten.
- Ein „local regrowth“ wurde nach dem EBRT-Boost v. a. in den ersten 1,5 Jahren gesehen, während dieses beim CXBT-Boost später und bis Ende des dritten Jahres auftrat. Entsprechende Nachsorgeschemata müssen diesem zeitlichen Rezidivmuster Rechnung tragen.
- Bisherige prospektive Studien zum intendierten Organerhalt haben bereits vielversprechende Resultate gezeigt [2, 3], die nun mit hoher Evidenz bestätigt wurden. Zu verschiedenen Techniken der Dosisescalation beim frühen Rektumkarzinom laufen aktuell drei weitere prospektive, randomisierte Studien: Die perkutane Dosisescalation im SIB-Konzept (62 Gy in 28 Fraktionen) wird in der dänischen Multicenterstudie [4] für operable Tumoren und im britischen APHRODITE Trial [5] für das inoperable Patientenkollektiv geprüft; in der MORPHEUS-Studie erfolgte die Dosisaufsättigung mittels High Dose Rate (HDR)-Brachytherapie [6]. Präliminäre Daten lassen bisher einen höheren Organ- und Funktionserhalt mittels Brachytherapie im Vergleich zu anderen Strategien der Dosisescalation vermuten.
- Es traten keine schweren (≥G3) Spätnebenwirkungen auf. Ein hoher Anteil der Patienten im CXBT-Arm hatte jedoch milde rektale Blutabgänge, die im Verlauf des

ersten Jahres auftraten und bis zum dritten Jahr nach Behandlung sistierten. Die Organfunktion, basierend auf dem Low Anterior Resection Syndrome (LARS)-Score, blieb ohne Unterschied in den beiden Armen. Relevant sein werden die erhobenen, aber noch nicht publizierten Lebensqualitätsdaten. Sie werden zeigen, ob neben Organerhalt auch das eigentliche Therapieziel des Funktionserhalts erreicht wird bzw. ob hiermit die Lebensqualität verbessert werden kann.

Fazit Für Patienten im Frühstadium eines Rektumkarzinoms (insbesondere bei Tumoren <3 cm) mit Wunsch nach organerhaltendem Konzept liegt mit dieser Studie hohe Evidenz für die Dosisescalation mittels Brachytherapie vor. Angesichts der weiterhin limitierten Verfügbarkeit dedizierter Kontaktbrachytherapiegeräte rücken damit auch andere Strategien der Dosisescalation in den Fokus. Laufende Dosisescalationsstudien für den intendierten Organerhalt müssen sich an den hier vorgestellten Resultaten messen.

*Elena Riggenschbach, Kristina Lössl,
Hossein Hemmatzad, Bern*

Interessenkonflikt E. Riggenschbach, K. Lössl und H. Hemmatzad geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. 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*. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00032>
2. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São JGP et al (2014) Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:822–828. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.012>
3. Appelt AL, Pløen J, Harling H et al (2015) High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 16:919–927. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00120-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00120-5)
4. Jensen LH, Risum S, Nielsen JD et al (2022) Curative chemoradiation for low rectal cancer: primary clinical outcomes from a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 40:LBA3514–LBA3514. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA3514
5. Hudson EM, Noutch S, Brown S et al (2022) A Phase II trial of Higher Radiotherapy Dose in the Eradication of early rectal cancer (APHRODITE): protocol for a multicentre, open-label randomised controlled trial. *BMJ Open*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049119>
6. Garant A, Vasilevsky CA, Boutros M et al (2022) MORPHEUS phase II–III study: a pre-planned interim safety analysis and preliminary results. *Cancers* 14:1–12. <https://doi.org/10.3390/cancers14153665>

Hier steht eine Anzeige.

