



Organerhaltende Behandlung bei nodal-positiven Harnblasenkarzinomen

Małgorzata Toroń^{1,2} · Antoni Wołoszyn^{1,2}

Angenommen: 7. September 2023 / Online publiziert: 29. September 2023
© The Author(s) 2023

Originalarbeit Swinton M, Mariam NBG, Tan JL et al (2023) Bladder-Sparing Treatment With Radical Dose Radiotherapy Is an Effective Alternative to Radical Cystectomy in Patients With Clinically Node-Positive Nonmetastatic Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2023 Jul 21: JCO2300725. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00725>.

Hintergrund Die organerhaltende Behandlung mit simultaner Radiochemotherapie (in den meisten Publikationen als trimodale Therapie [TMT] bezeichnet) ist eine äquieffektive Alternative zur radikalen Zystektomie; diese Tatsache ist zwar nicht durch randomisierte Studien mit einem direkten Vergleich beider Verfahren bestätigt, aber die beste verfügbare Evidenz aus prospektiven Studien und Kohortenanalysen in unterschiedlichen Ländern belegt die Gleichwertigkeit einer Organerhaltung im Hinblick auf das Langzeitüberleben [1–3]. Eine aktuelle Kohortenanalyse fand sogar einen signifikanten Überlebensvorteil für die organerhaltende trimodale Therapie [8]. Dennoch wird in den Leitlinien urologischer Fachgesellschaften weiterhin die radikale Zystektomie als Verfahren der ersten Wahl und Goldstandard dargestellt [6, 7]. Es ist aus radioonkologischer Sicht berechtigt und dringend notwendig, das zu hinterfragen [4].

Die meisten Patienten, die wegen eines muskelinvasiven Blasenkarzinoms für eine Radiochemotherapie infrage kommen, sind in der Bildgebung nodal-negativ. Für die Subgruppe mit klinisch detektierten regionalen Lymphknotenmetastasen gibt es kaum Daten, da klinischer LK-Befall in den meisten Studien nicht als einzelner Prognosefaktor untersucht wurde. Eine aktuelle britische Analyse bestätigt,

dass auch in diesem Kollektiv die Radio(chemo)therapie eine äquieffektive und sehr sinnvolle Alternative zur Zystektomie ist [5].

Material und Methoden Für die Analyse wurden die Daten von Patienten mit Harnblasenkarzinomen der Kategorie cN1 M0 ausgewertet, die zwischen Juli 2012 und März 2021 an vier britischen Onkologiezentren behandelt worden waren. Bezüglich der Behandlungsverfahren wurde zwischen kurativ intendierter und palliativer Therapie unterschieden; kurative Therapie bedeutete radikale Zystektomie oder „radikale“ Radiotherapie, jeweils allein oder in Kombination mit Chemotherapie. Palliative Therapieverfahren waren palliative Radiotherapie oder Chemotherapie oder „best supportive care“. Ausgewertet wurden das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS).

Ergebnisse Die Untersuchung umfasste eine Kohorte von 287 Patienten mit cN1-M0-Urothelkarzinomen der Harnblase. Das mittlere mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 1,55 Jahre, wobei 39 % der Patienten mindestens 2 Jahre überlebten und nur 19 % 5 Jahre überlebten. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 0,95 Jahre mit einer Progressionsfreiheit von 28 % nach 2 und 17 % nach 5 Jahren.

163 Patienten hatten eine kurativ intendierte Therapie erhalten, davon 76 eine Zystektomie und 87 eine Radiotherapie; die 2-Jahres-Überlebensrate betrug in diesem Kollektiv 56 % (die 5-Jahres-Überlebensrate wird im Text der Arbeit nicht angegeben, betrug nach den Überlebenskurven aber etwa 25 %). Bei den 124 Patienten mit palliativer Therapie betrug die 2-Jahres-Überlebensrate 18 %; diese palliativen Patienten waren signifikant älter (im Median 73,5 vs. 69 Jahre) und hatten höhere T- und N-Kategorien und einen schlechteren Allgemeinzustand als die kurativen Patienten.

Bei den kurativ behandelten Patienten zeigte sich kein Unterschied zwischen Radiotherapie und Zystektomie, weder im Gesamtüberleben ($p=0,5$) noch im progressionsfreien Überleben ($p=0,07$; die absoluten Zahlen waren für

✉ Małgorzata Toroń
juergen.dunst@uksh.de, stu242901@mail.uni-kiel.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland

² Schlesische Medizinische Universität in Katowice, Katowice, Polen

die Radiotherapie günstiger). Das galt sowohl bei Op. oder RT als Monotherapie als auch bei Kombination mit Chemotherapie; Patienten, die eine Chemotherapie erhalten hatten, zeigten etwas längere Überlebenszeiten, aber der Effekt war nicht signifikant. Bei den mit kurativer Intention bestrahlten Patienten war in 59 Fällen nur die Blase bestrahlt worden und in 27 Fällen auch die regionalen Lymphknoten; die zusätzliche LK-Bestrahlung war mit einem tendenziell schlechteren Überleben (aber nicht signifikant) verbunden. In multivariater Analyse war bei den kurativ behandelten Patienten ein höheres klinisches N-Stadium (cN2/3 vs. cN1) ein signifikanter Risikofaktor für ein schlechteres Gesamtüberleben (HR = 1,72; $p = 0,007$) und progressionsfreies Überleben (HR = 1,82; $p = 0,007$); Alter, Allgemeinzustand und T-Kategorie waren nicht signifikant.

Schlussfolgerung der Autoren Auch bei Patienten mit klinisch positivem Lymphknotenbefall und nichtmetastasiertem Blasenkarzinom (cN1 M0) ist eine organerhaltende Behandlung eine äquieffektive Alternative zur Zystektomie.

Kommentar

Diese retrospektive Studie bestätigt, was vermutet werden konnte, aber so eindeutig bisher nicht belegt war: Auch bei nodal-positiven Patienten sollte man eine Radiochemotherapie als Option anbieten und empfehlen.

Diese Studie bietet die beste Evidenz für dieses eher seltene Patientenkollektiv, aber sie hat wie alle retrospektiven Analysen einige Schwächen:

1. Ein relativ hoher Anteil von Patienten (immerhin 43 %) erhielt trotz der noch lokoregional begrenzten Erkrankung eine palliative Therapie, und das war niemals eine Zystektomie. Dieser palliative Anteil erscheint für deutsche Verhältnisse sehr hoch, und die Selektionskriterien sind unklar. Operateure könnten das als Ausdruck eines gewissen therapeutischen Nihilismus in einem maximal belasteten Gesundheitssystem interpretieren. Vielleicht sind unsere britischen Kollegen aber einfach auch realitätsbewusster und entscheiden sich bei schlechter Prognose eher für eine schonende Therapie im Interesse der Patienten.
2. Für die in kurativer Intention behandelten nodal-positiven Patienten wurden akzeptable und im internationalen Vergleich sehr gute Langzeitüberlebensraten erreicht. Das bestätigt, dass eine solche Therapie bei entsprechend selektierten Patienten sinnvoll ist.
3. Der wichtigste prognostische Faktor war das Ausmaß des Lymphknotenbefalls. Das sollte man bei Therapieentscheidungen berücksichtigen.

4. Dass die Bestrahlung nur der Blase mit einem besseren Outcome verbunden war als die zusätzliche Bestrahlung der Lymphknoten, erscheint diskrepant. Wenn man allerdings unterstellt, dass ein makroskopischer Tumor immer behandelt (bestrahlt) wurde, ist das durchaus plausibel. Wenn eine Bestrahlung nur der Blase alle befallenen (direkt paravesikalen) Lymphknoten erfasst und die Erweiterung des Zielvolumens zur Mitbestrahlung der Lymphknoten als Ausdruck eines ausgedehnteren LK-Befalls anzusehen ist, wären die Ergebnisse gut erklärbar. Indirekt würde das aber auch bedeuten, dass eine prophylaktische Bestrahlung der nicht befallenen Lymphknoten vermutlich keinen relevanten Stellenwert hat.

Fazit Eine Radiochemotherapie oder Radiotherapie ist immer die beste Option beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom. Das betrifft auch nodal-positive Patienten, und es gilt für kurative und palliative Therapieintentionen.

Małgorzata Toroń, Antoni Wołoszyn, Kiel/Katowice

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M. Toroń und A. Wołoszyn 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. Brück K, Meijer RP, Boormans JL et al (2023) Disease-free survival of patients with muscle invasive bladder cancer treated with radical cystectomy versus bladder preserving therapy: a nationwide study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.07.027>
2. Choudhury A, Porta N, Hall E et al (2021) Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol* 22:246–255
3. Mak RH, Hunt D, Shipley WU et al (2014) Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 32:3801–3809



Das BRCA-like-Mammakarzinom profitiert von Cisplatin plus Veliparib; Ergebnisse der S1416-Phase-II-Studie

Katharina Hintelmann¹ · Kerstin Borgmann²

Angenommen: 7. September 2023 / Online publiziert: 12. Oktober 2023
© The Author(s) 2023

Originalarbeit Rodler E, Sharma P, Barlow WE et al (2023) Cisplatin with veliparib or placebo in metastatic triple-negative breast cancer and *BRCA* mutation-associated breast cancer (S1416): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. 24(2):162-174. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00739-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00739-2).

Hintergrund *BRCA1* und *BRCA2* sind die zentralen Gene der Reparatur der Desoxyribonukleinsäure (DNA) mittels homologer Rekombination (HR) und ihre Mutation wird in ca. 10–20 % des triple-negativen Brustkrebses (TNBC) beobachtet [1, 2]. Die Poly(ADP-Ribose)-Polymerase 1 (PARP1) ist an den Reparaturwegen „Basenexzisions-reparatur“ (BER; [3]) und „alternatives nichthomologes endjoining“ (altNHEJ; [4]) beteiligt, sodass eine PARP-Inhibition die Bildung von DNA-Schäden begünstigt. In Anlehnung an das Prinzip der „synthetic lethality“ sind insbesondere Tumoren mit einer defizienten HR vulnerabel für eine PARP-Inhibition [5] und es bietet sich eine Kombinationstherapie mit DNA-schädigenden Zytostatika oder Bestrahlung an. Bisherige Studien zeigten ein verbessertes progressionsfreies Überleben durch PARP-Inhibition verglichen mit Chemotherapie bei Brustkrebs mit vorliegender *BRCA1*-Keimbahnmutation. Die PARP1-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib sind für dieses Kollektiv zugelassen. Neben der *BRCA*-Keimbahnmutation sind weitere Mechanismen bekannt, die zu einem Defizit in der HR (HRD) führen können. Studien zeigen in 40–60 %

des TNBC ein HRD, was auch als BRCA-like-Phänotyp bezeichnet wird. Bisher liegen nur wenige Daten bezüglich der Wirksamkeit einer PARP-Inhibition für dieses Kollektiv vor. Das Ziel der S1416-Studie war, die Wirksamkeit des PARP-Inhibitors Veliparib in Kombination mit Cisplatin in metastasierten TNBC mit einem BRCA-like-Phänotyp im Vergleich zu *BRCA*-mutierten und *BRCA*-profizienten Tumoren zu untersuchen.

Patienten und Methoden SL1416 war eine randomisierte, doppelt verblindete und placebokontrollierte Phase-II-Studie mit 154 teilnehmenden Zentren in den USA. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit einem metastasierten/rezidierten TNBC oder einem mit einer Keimbahnmutation im *BRCA1*-Gen oder *BRCA2*-Gen (*BRCA1/2*) assoziierten, metastasierten/rezidierten Brustkrebs und maximal einer vorherigen Chemotherapie in der metastasierten Situation. Die Patientinnen wurden 1:1 randomisiert und erhielten Cisplatin dreiwöchentlich (75 mg/m² Körperoberfläche an Tag 1) und entweder Veliparib (300 mg, 2-mal täglich, an den Tagen 1–14 des dreiwöchigen Zyklus) oder ein entsprechendes Placebo.

Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) erfasst. Zusätzlich zu den *BRCA1/2*-Mutationen wurden die Patientinnen anhand eines zuvor etablierten Biomarker-Panels in einen BRCA-like-Phänotyp subklassifiziert. Dieser BRCA-like Phänotyp wurde bei Vorliegen mindestens einer der folgenden Merkmale verwendet: I) Erhöhte genomische Instabilität (Wert für GI_{≥42}); II) somatische Mutation in *BRCA1/2*; III) Keimbahnmutation in HR-assoziierten Genen (*ATM*, *ATR*, *BABAM1*, *BAP1*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2* [*FANCD1*], *BRIP1* [*FANCF*], *BRCC3*, *BRE*, *CHEK1*, *CHEK2*, *ERCC1*, *ERCC4* [*FANCG*], *FAM175A* [*Abraxas*], *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG* [*XRCCC9*], *FANCI*, *FANCL*, *FAMCM*, *GEN1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2* [*FANCO*], *RAD50*, *RAD51C* [*FANCO*], *RAD51D*, *RBBP8* [*CtIP*],

✉ Dr. med. Katharina Hintelmann
ka.hintelmann@uke.de

¹ Ambulanzzentrum der UKE GmbH, Fachbereich Strahlentherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland

² Labor für Strahlenbiologie & Experimentelle Radioonkologie, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Onkologisches Zentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland

SLX4 [FANCP], UIMC1 [RAP80], XRCC2, TP53, PTEN, PI3KCA) und IV) Methylierung des *BRCA1*-Promoters.

Ergebnisse Eingeschlossen wurden 335 Patientinnen zwischen Juli 2016 und Juni 2019. 247 Patientinnen wurden anhand vorliegender Biomarker einer der drei Subgruppen zugeordnet: *BRCA1/2*-Keimbahnmutation ($n=37$), *BRCA*-like-Phänotyp ($n=101$) und nicht „*BRCA*-like“ ($n=109$). Die mittlere Nachbeobachtungszeit war 11,1 Monate. In der Gruppe mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutation war das mittlere progressionsfreie Überleben 6,2 Monate unter Cisplatin/Veliparib und 6,4 Monate unter Cisplatin/Placebo (HR 0,79 [95 %-KI 0,38–1,67]; $p=0,54$). In der Gruppe des *BRCA*-like-Phänotyps war das mittlere progressionsfreie Überleben 5,9 Monate unter Cisplatin/Veliparib gegenüber 4,2 Monate unter Cisplatin/Placebo (HR 0,57 [95 %-KI 0,37–0,88]; $p=0,01$). In der Subgruppe ohne *BRCA*-Veränderungen war das mittlere progressionsfreie Überleben 4,0 Monate unter Cisplatin/Veliparib und 3 Monate unter Cisplatin/Placebo (HR 0,89 [95 %-KI 0,60–1,33]; $p=0,57$).

Die häufigste therapieassoziierte Nebenwirkung von Grad 3 oder höher war eine Myelotoxizität, welche häufiger unter Cisplatin plus Veliparib auftrat als unter Cisplatin plus Placebo. Schwere therapieassoziierte Nebenwirkungen traten bei 31 % der Patienten unter Cisplatin plus Veliparib auf und bei 36 % der Patienten unter Cisplatin plus Placebo. In beiden Therapiearmen gab es einen therapieassoziierten Todesfall.

Schlussfolgerung der Autoren S1416 ist die erste Studie, in der die Wirksamkeit eines PARP-Inhibitors in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom mit Keimbahn-*BRCA1/2*-Wildtyp im Vergleich zu einem *BRCA*-like-Phänotyp untersucht wurde. Die höhere Wirksamkeit von Veliparib in der Gruppe der Patientinnen mit einem *BRCA*-like-Phänotyp eröffnet die Grundlage für den über die Keimbahn-*BRCA1/2*-Mutation hinausgehenden Einsatz von PARP-Inhibitoren. Weitere PARP-Inhibitoren könnten für die Kombination mit einer Platinchemotherapie in Betracht gezogen werden. Die Kombination von PARP-Inhibitoren mit einer Platinchemotherapie sollte deshalb in größeren randomisierten Studien für Patientinnen mit einem *BRCA*-like-Mammakarzinom weiter untersucht werden.

Kommentar

Dies ist die erste Studie, die einen positiven Effekt der PARP-Inhibition in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie für Brustkrebs mit einem *BRCA*-like-Phänotyp für das PFS zeigt. Bisherige Studien in diesem Kontext fokussierten sich auf Patientinnen mit einer *BRCA1/2*-Keimbahn-

mutation und konnten einen Vorteil durch PARP-Inhibition für dieses Kollektiv zeigen. Erstaunlicherweise zeigte die S1416-Studie in dieser Gruppe keinen signifikanten Effekt. Dies könnte an der geringen Anzahl von 37 Patientinnen in diesem Arm liegen. Somit bleiben die Ergebnisse für *BRCA*-Mutations-Trägerinnen hinter den bisherigen Daten von Han et al. aus 2018 und Dieras et al. aus 2020 zurück. In diesen Arbeiten wurden allerdings Carboplatin und Paclitaxel mit PARP-Inhibition kombiniert. In einer Phase-II-Studie bei Patientinnen mit einem metastasierten/rezidierten Brustkrebs und *BRCA*-Keimbahnmutation berichteten Han et al. einen signifikanten Vorteil für die Gesamtansprechrate und einen positiven Trend für das Gesamtüberleben (OS) und PFS für Veliparib in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, verglichen mit Carboplatin und Paclitaxel allein [6]. Die BROCADE3-Phase-III-Studie zeigte bei fortgeschrittenem Brustkrebs mit *BRCA*-Keimbahnmutation eine Verlängerung des PFS für die Kombination Veliparib mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Carboplatin und Paclitaxel. Es zeigte sich, dass das mediane PFS 14,5 Monate in der Veliparibgruppe gegenüber 12,6 Monaten in der Kontrollgruppe betrug (Hazard Ratio 0,71 [95 %-KI 0,57–0,88]; $p=0,0016$) und keine deutlich erhöhten Nebenwirkungen in der Kombination mit Veliparib bestanden [7]. Bezüglich der PARP-Monotherapie gibt es ebenfalls überwiegend Daten für *BRCA*-Keimbahnmutations-Trägerinnen. Hier zeigten die Studien sowohl einen Vorteil für das PFS als auch für das OS [8–11]. 2020 veröffentlichten Tung et al. die Olaparib-Extended-Phase-II-Studie und zeigten ein Ansprechen auf eine Olaparibmonotherapie bei Brustkrebs mit einer somatischen *BRCA1/2*-Mutation oder einer *PALB2*-Keimbahnmutation. Bei einer somatischen *ATM*- oder *CHEK2*-Mutation allein wurde kein Ansprechen beobachtet [11, 12].

Zusammenfassend zeigt sich eine heterogene Landschaft bezüglich der untersuchten Mutationen, wohl auch bedingt durch den Einsatz unterschiedlicher PARP-Inhibitoren und Kombinationspartner; dies bestätigt Beobachtungen bei anderen Tumorentitäten. Beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom schloss die PROpel-Studie Patienten unabhängig von ihrem HR-Status ein und zeigte in einer ersten Analyse die Verlängerung des PFS durch Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednisolon verglichen mit Abirateron und Prednisolon. Diskutiert wird eine Verringerung der HR-Kapazität durch den Kombinationspartner Abirateron und somit eine Wirksamkeit der PARP-Inhibition unabhängig vom HR-Status [13]. Auch die TOPARP-B-Studie konnte für die Olaparibmonotherapie eine Antitumoraktivität im metastasierten Prostatakarzinom, bei somatischer oder Keimbahnmutation in *BRCA1/2* oder bei Mutationen der HR-assoziierten Gene *ATM*, *PALB2*, *FANCA* und *CHEK2* zeigen [14]. Auch beim Ovarialkarzinom besteht eine Zulassung für den PARP-Inhibitor Niraparib unabhängig von molekularen Markern als Erhaltungstherapie

nach einem Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie sowie die Zulassung für Olaparib für die selbige Situation neben der *BRCA1/2*-Keimbahnmutation auch für eine somatische *BRCA1/2*-Mutation.

Insgesamt sprechen die Daten weiterhin für die Relevanz des HR-Status für ein Ansprechen auf eine PARP-Inhibition. Da die Therapie im Allgemeinen gut toleriert wird und mit unterschiedlichsten Kombinationstherapien eingesetzt wurde, ist dies eine vielversprechende Option für das Mammakarzinom. Der „benefit“ jenseits der *BRCA1/2*-Keimbahnmutation sollte somit dringend weiter untersucht werden.

Interessant ist, dass in der S1416-Studie insbesondere für Patientinnen ein Vorteil gesehen wurde, die zuletzt keine vorhergehende Therapielinie hatten, also nicht unter der letzten Therapie refraktär/progredient waren. Dies zeigt Ähnlichkeit zu den Daten des Ovarialkarzinoms, bei dem die PARP-Inhibition platinresponsiver Tumoren ebenfalls effektiv ist. Dies weist auf die Wirksamkeit beider Therapeutika insbesondere in proliferierenden Tumoren hin.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der mögliche Einsatz von PARP-Inhibitoren als Radiosensitizer, wofür zahlreiche positive präklinische Daten vorliegen, beispielhaft dargestellt in [15]. Durch die induzierten DNA-Schäden nach ionisierender Bestrahlung sind Zellen mit einem HRD in einer größeren Abhängigkeit durch die PARP-vermittelte DNA-Reparatur, sodass eine Verstärkung des Antitumoreffekts durch PARP-Inhibition zu erwarten ist. Die RADIOPARP-Phase-I-Studie zeigte hier immerhin schon eine gute Tolerabilität beim TNBC [16].

Man sollte für das Design zukünftiger Studien jedoch noch stärker die Verwendung geeigneter Biomarker bedenken und die bestmögliche Auswahl des Patientinnenkollektivs berücksichtigen. Es ist sicherlich ein sinnvoller Ansatz, neben Keimbahnmutationen in *BRCA1* und *BRCA2* auch den HRD-Score in die Vorhersage eines Ansprechens auf PARP-Inhibitoren einzubeziehen. Dieser über die simple Analyse der beiden Gene hinausgehende Score berücksichtigt neben einzelnen Keimbahnmutationen in den *BRCA1/2*-Genen auch den Verlust der Heterozygotie, die allelische Imbalance der Telomere und die Transitionen längerer Abschnitte von genomischer DNA, wobei jedes Merkmal für sich allein bereits als Marker einer genomischen Instabilität betrachtet werden kann [17–24]. Dieser auch als 3-Biomarker-Signatur bezeichnete Assay erlangte bereits die FDA-Zulassung für die Bestimmung des HRD, mit einem GI-Wert größer als 42 beim Ovarialkarzinom [22]. Allerdings erfordert diese Diagnose, dass Tumorproben mit „next generation sequencing“ analysiert werden, also einen Ansatz, der im klinischen Alltag möglicherweise nicht trivial durchführbar ist.

Darüber hinaus ist verwirrend, dass der Begriff HRD-Score in der Community sehr dehnbar ausgelegt wird und

bei der Suche in PubMed zu aktuell 141 Publikationen führt, die nicht nur den wie oben beschriebenen HRD-Score benennen, sondern dessen individuelle Varianten. Diese müssten ebenfalls in Studien bezüglich ihres Aussagewerts überprüft werden. Einige Studien analysieren direkt die Funktionalität der HR hinsichtlich ihrer sichtbaren Aktivität und könnten dadurch nicht nur leichter durchführbar sein, sondern auch ein generelles Bild der HR widerspiegeln. Es wäre in diesem Zusammenhang noch stärker zu berücksichtigen, dass eine *BRCA1*-Mutation nicht automatisch zu einem Verlust der Funktion führen muss. Zu den vielversprechenden Ansätzen der Funktionalität gehört der Nachweis von RAD51. RAD51 ist das Schlüsselprotein der HR, welches lokalisiert am DNA-Schaden akkumuliert und als sogenannter Reparaturfokus nachgewiesen werden kann. Die Bildung eines solchen Fokus wird als „read-out“ für eine funktionelle HR angesehen. Es zeigte sich, dass in BRCA-like-Tumoren kein RAD51 in Tumorgewebe der entsprechenden Patientinnen nachweisbar war und eine PARP-Inhibition für diese Tumoren vielversprechend sein könnte [25, 26].

Fazit Dies ist die erste Studie, die einen positiven Effekt der PARP-Inhibition in BRCA-like-Tumoren für das progressionsfreie Überleben in Kombination mit Chemotherapie zeigt. Bisherige Studien fokussierten sich auf die Analyse von Patientinnen mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen und konnten auch für diese einen Vorteil in der mit PARP-Inhibitoren behandelten Kohorte beobachten. Gerade vor dem Hintergrund von etwa 40–60% BRCA-like-Mammakarzinomen wäre die Ausweitung der Anwendung von PARP-Inhibitoren auf diese Patientinnenkohorte wünschenswert. Eine sorgfältige Auswahl der Patientinnen durch eine funktionelle Testung könnte die Selektion von Patientinnen mit der höchsten Ansprechwahrscheinlichkeit positiv unterstützen.

Katharina Hintelmann und Kerstin Borgmann, Hamburg

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt K. Hintelmann und K. Borgmann 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

ten 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

- Sharma P et al (2014) Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast Cancer Res Treat* 145(3):707–714
- Couch FJ et al (2015) Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 33(4):304–311
- Ronson GE et al (2018) PARP1 and PARP2 stabilise replication forks at base excision repair intermediates through Fbh1-dependent Rad51 regulation. *Nat Commun* 9(1):746
- Audebert M, Salles B, Calsou P (2004) Involvement of poly(ADP-ribose) polymerase-1 and XRCC1/DNA ligase III in an alternative route for DNA double-strand breaks rejoining. *J Biol Chem* 279(53):55117–55126
- Bryant HE et al (2005) Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 434(7035):913–917
- Han HS et al (2018) Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with BRCA1/2 locally recurrent/metastatic breast cancer: randomized phase II study. *Ann Oncol* 29(1):154–161
- Dieras V et al (2020) Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21(10):1269–1282
- Tung NM et al (2020) TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *J Clin Oncol* 38(36):4274–4282
- Geyer CE Jr. et al (2022) Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol* 33(12):1250–1268
- Tutt ANJ et al (2021) Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 384(25):2394–2405
- Litton JK et al (2018) Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 379(8):753–763
- Tung NM et al (2020) Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 38(18):2080–2106
- Saad F et al (2022) Patient-reported outcomes with olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23(10):1297–1307
- Mateo J et al (2020) Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21(1):162–174
- Michmerhuizen AR et al (2019) PARP1 Inhibition Radiosensitizes Models of Inflammatory Breast Cancer to Ionizing Radiation. *Mol Cancer Ther* 18(11):2063–2073
- Loap P et al (2021) Combination of Olaparib and Radiation Therapy for Triple Negative Breast Cancer: Preliminary Results of the RADIOPARP Phase 1 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 109(2):436–440
- Abkevich V et al (2012) Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 107(10):1776–1782
- Birkbak NJ et al (2012) Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents. *Cancer Discov* 2(4):366–375
- Popova T et al (2012) Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation. *Cancer Res* 72(21):5454–5462
- Timms KM et al (2014) Association of BRCA1/2 defects with genomic Scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res* 16(6):475
- Telli ML et al (2015) Phase II Study of Gemcitabine, Carboplatin, and Iniparib As Neoadjuvant Therapy for Triple-Negative and BRCA1/2 Mutation-Associated Breast Cancer With Assessment of a Tumor-Based Measure of Genomic Instability: PrECOG 0105. *J Clin Oncol* 33(17):1895–1901
- Telli ML et al (2016) Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 22(15):3764–3773
- Telli ML et al (2018) Homologous recombination deficiency (HRD) status predicts response to standard neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative or BRCA1/2 mutation-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 168(3):625–630
- Lenz L et al (2023) Identifying homologous recombination deficiency in breast cancer: genomic instability Score distributions differ among breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 202(1):191–201. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07046-3>
- Naipal KA et al (2014) Functional ex vivo assay to select homologous recombination-deficient breast tumors for PARP inhibitor treatment. *Clin Cancer Res* 20(18):4816–4826
- Kramer CJ et al (2023) RAD51 as a biomarker for homologous recombination deficiency in high-grade serous ovarian carcinoma: robustness and interobserver variability of the RAD51 test. *J Pathol Clin Res* 9(6):442–448. <https://doi.org/10.1002/cjp.2.336>



Kombination stereotaktischer Radiotherapie mit Checkpointinhibitoren: Ergebnisse der CHEERS-Phase-II-Studie

Tobias Mohr^{1,2}

Angenommen: 20. September 2023 / Online publiziert: 19. Oktober 2023
© The Author(s) 2023

Hintergrund Sowohl die Immuntherapie als auch die stereotaktische Radiotherapie sind fest etablierte Therapieoptionen in der modernen Medizin. Die hier vorliegende CHEERS-Studie untersuchte auf Basis der zuvor erfolgten einarmigen Phase-I-Studie die Verstärkung der antitumorösen Immunantwort durch die Kombination von Stereotaxie (SRT) mit Immuncheckpointinhibitoren (ICI) bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung. Das primäre Ziel war, das progressionsfreie Überleben (PFS) durch verstärkte Antigenfreisetzung im Sinne des abskopalen Effekts zu erhöhen [1].

Patienten und Methodik Diese multizentrische, unverblindete, randomisierte Phase-II-Studie wurde an 5 Einrichtungen in Belgien durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten ≥ 18 Jahre mit fortgeschrittenen Tumoren (HNSCC, malignes Melanom, NSCLC, RCC, UC), Karnofsky-Index $\geq 70\%$, Eignung für eine ICI-Therapie und mindestens einer extrakraniellen strahlentherapeutisch behandelbaren Metastase. Ausschlusskriterien waren eine weitere Tumorerkrankung mit Progress oder Therapienotwendigkeit, unkontrollierte ZNS-Erkrankungen, eine vorbestehende Behandlung mit Immunsuppressiva oder ICI. Die Patienten wurden 1:1 unverblindet gemäß Histologie und Tumorlast

($\leq 3/\geq 3$ Tumorerkrankungen) in den Kontrollarm mit alleiniger Anti-PD-1/PD-L1-Immuntherapie nach gängigem Standard und den Studienarm mit zusätzlicher SRT ad 3×8 Gy, appliziert jeden zweiten Tag für bis zu 3 Tumorherde, randomisiert. Als ICI verwendet wurden Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab. Bei Applikation in jeder 2. oder 3. Woche erfolgte die SBRT vor dem 3. Zyklus, während diese bei Applikation alle 4 Wochen vor dem 2. Zyklus erfolgte. Eine palliative Bestrahlung (1×8 Gy, 5×4 Gy) zur Symptomminderung war in beiden Armen erlaubt. Der primäre Endpunkt war das PFS, sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrate (ORR) und die lokale Kontrollrate (LCR) gemäß iRECIST-Kriterien. Toxizität wurde nach CTCAE-Kriterien bewertet. Kontrollbildgebungen erfolgten alle 10–12 Wochen oder vorab, sofern klinisch indiziert.

Ergebnisse Zwischen März 2018 und Oktober 2020 wurden nach Ausschluss von 3 Patienten bei Widerruf der Zustimmung insgesamt 96 Patienten in die Studie eingeschlossen. Proportional für Demografie und krankheitsspezifische Charakteristika erfolgte die Randomisierung in den Kontrollarm ($n=52$) und den Studienarm ($n=47$). Über 70% der Patienten wiesen mehr als 3 Tumorerkrankungen auf, 18% der Patienten im Studienarm erhielten eine Bestrahlung aller aktiven Tumorerkrankungen. Die häufigsten Lokalisationen waren primäre Lungenherde und Lymphknotenmetastasen. Drei Viertel der Patienten hatten bereits zuvor eine Systemtherapie erhalten, und $>50\%$ der Patienten im Kontrollarm erhielten vor Studieneinschluss eine Radiatio. Das mediane PFS (2,8 vs. 4,4 Monate) war statistisch nicht signifikant (HR 0,95; 95%-CI 0,58–1,53; $p=0,82$), ebenso das OS (11 vs. 14 Monate) nach Abschluss der Beobachtungszeit (HR 0,82; 95%-CI 0,48–1,41; $p=0,47$). Es konnte kein Unterschied der Therapieeffizienz zwischen vordefinierten Gruppen der Krankheitslast oder Tumortypen festgestellt werden. Die ORR (22% vs. 27%) war ebenfalls nicht signifikant, die LCR betrug 75% der bestrahlten Läsionen. 8% und 16% erreichten eine iCR (iRECIST-Komplettre-

Originalpublikation Spaas M, Sundahl N, Kruse V et al (2023) Checkpoint Inhibitors in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors: The CHEERS Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023 Jul 6:e232132. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2132>. Epub ahead of print. PMID: 37410476; PMCID: PMC10326732.

✉ Tobias Mohr
tobias.mohr@uks.eu

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Str. Gebäude 6.5, 66421 Homburg/Saar, Deutschland

² Arbeitsgruppe junge DEGRO, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO), Berlin, Deutschland

mission), dies war jedoch nur bei Patienten mit malignem Melanom und Urothelkarzinom der Fall. Die Toxizität in den beiden Armen war hierbei vergleichbar (Grad 3 79 % vs. 78 %, Grad 4 18 % vs. 18 %) ohne das Auftreten von Grad-5-Toxizität. Fatigue und Pruritus waren die häufigsten Nebenwirkungen, bis auf gastrointestinale Toxizität, die in beiden Gruppen gleich war.

Schlussfolgerung der Autoren Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich PFS und OS zwischen den beiden Armen gezeigt werden. Die Kombination von ICI und SRT zeigte jedoch innerhalb der Studie keine erhöhte Toxizität.

Kommentar

In dieser bis dahin größten unverblindeten zweiarmigen Studie zur Kombination von SRT und ICI konnte die Effizienz der Kombinationstherapie an einer Reihe von Tumorentitäten untersucht werden. Die SRT erlaubt durch die präzise Applikation hoher Strahlendosen insbesondere bei limitierter Tumormasse eine hohe lokale Kontrollrate bei guter Verträglichkeit. So konnte bei der Bestrahlung aller vorhandenen Tumorebenen bereits ein verbessertes OS im Vergleich zur alleinigen palliativ-symptomatischen Bestrahlung gezeigt werden [2]. In dieser Studie wurden nur bei acht Patienten alle Tumorebenen behandelt. Eine Behandlung mit ICI wirkt hingegen systemisch, jedoch hinsichtlich des längerfristigen Therapieansprechens limitiert und in Kombination mit anderen Therapeutika nebenwirkungssträftig [3, 4].

Zwar konnte weder eine Verbesserung des PFS noch des OS im Studienarm gezeigt werden, jedoch brachte die Kombination der beiden Therapien auch keine erhöhte Toxizität. Die prospektiven Daten decken sich so auch mit bereits vorliegenden Daten einer Metaanalyse [5], die die Kombination von ICI und EGFR-TKI mit kranialer sowie extrakranieller Bestrahlung als gut verträglich wertete. Lediglich die SRT-induzierte schwere Toxizität war dort bei kranialer SRT seltener als bei extrakranieller (6 % vs. 9 %).

Die Anzahl bestrahlter Metastasen, die Heterogenität der bestrahlten Organe mit der Diversität freigesetzter Antigene sowie die prognostisch ungünstige Bestrahlung hämatopoetischer Organe und großer Gefäße mit konsekutiver radiogener Lymphopenie könnten Einfluss auf das therapeutische Ansprechen haben. Die methodisch limitierte Subgruppenanalyse zeigte einen Lymphozytenabfall im Vergleich von Studien- zu Kontrollarm nur bei thorakaler SRT. Insbesondere Lebermetastasen zeigen sich beim NSCLC und malignen Melanom als prognostisch ungünstig mit sowohl lokal als auch systemisch verminderter CD8⁺-T-Zell-Infiltration von Metastasen und so zu erwartend reduziertem Ansprechen auf ICI [6].

Computer- und KI-gestützte Verfahren zur quantitativen Bildgebungsauswertung von Biomarkern wie „CD8 radiomics“ könnten in Zukunft dazu dienen, die Tumoreheterogenität und das klinische Ansprechen auf Immuntherapie zu prognostizieren. So zeigen erste Daten, dass Läsionen mit hohem CD8-Scoring mit signifikant besserem Tumoreansprechen auf ICI und so verbessertem PFS, OS und „out-of-field response“ im Sinne eines abkopalen Effekts assoziiert waren [7].

Ebenso sollten die Sequenz der SRT zur ICI-Gabe wie auch die Dosisfindung weiter untersucht werden, da zwar die Toxizität sich in den meisten Kombinationsbehandlungen nicht signifikant erhöht [8], jedoch ein Unterschied im Therapieansprechen unklar bleibt. In dieser Studie war die Bestrahlungsdosis durch Zulassung palliativer Konzepte nicht homogen und orientierte sich mit der Dosierung von 3 × 8 Gy an Untersuchungen an humanen und muralen Tumorzelllinien [9]. Die Dosis zielt auf die Induktion kritischer Doppelstrangschäden bei gleichzeitig verminderter Expression von DNA-Exonuklease ab. Diese hemmt den Abbau zytosolischer DNA und interferiert so in einem kritischen „pathway“ zur CD8⁺-T-Zell-Stimulation.

Fazit Die CHEERS-Studie konnte keinen Nachweis einer statistisch signifikanten Verbesserung des PFS und OS durch die Kombination von ICI und STR zeigen; ein zuverlässiger Nachweis des abkopalen Effekts steht so weiterhin aus. Das Ganze bleibt nichtsdestotrotz eines der spannendsten und vielversprechendsten Felder in der modernen onkologischen Komplexbehandlung, da Untersuchungen zu prädiktiven Markern laufen und immer neue Daten alternative Therapiekonzepte ins Spiel bringen, beispielsweise die Kombination von STR und Nivolumab im Frühstadium des NSCLC [10].

Tobias Mohr, Homburg/Saar

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt T. Mohr gibt 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. Spaas M, Sundahl N, Kruse V et al (2023) Checkpoint inhibitors in combination with stereotactic body radiotherapy in patients with advanced solid tumors: the CHEERS phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2132>
2. Palma DA, Olson R, Harrow S et al (2020) Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol* 38(25):2830–2838. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00818>
3. Haslam A, Prasad V (2019) Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs. *JAMA Netw Open* 2(5):e192535. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.2535>
4. Zhou X, Yao Z, Bai H et al (2021) Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 22(9):1265–1274. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00333-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00333-8)
5. Kroeze SG, Fritz C, Hoyer M, Lo SS, Ricardi U, Sahgal A, Stahel R, Stupp R, Guckenberger M (2017) Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 53:25–37. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.11.013>
6. Tumei PC, Hellmann MD, Hamid O et al (2017) Liver metastasis and treatment outcome with anti-PD-1 monoclonal antibody in patients with melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res* 5(5):417–424. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CCR-16-0325>
7. Sun R, Sundahl N, Hecht M et al (2020) Radiomics to predict outcomes and abscopal response of cancer patients treated with immunotherapy combined with radiotherapy using a validated signature of CD8 cells. *J Immunother Cancer* 8(2):e1429
8. Sha CM, Lehrer EJ, Hwang C et al (2020) Toxicity in combination immune checkpoint inhibitor and radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 151:141–148. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.07.035>
9. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ et al (2017) DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun* 8:15618. <https://doi.org/10.1038/ncomms15618>
10. Chang JY, Lin SH, Dong W et al (2023) Stereotactic ablative radiotherapy with or without immunotherapy for early-stage or isolated lung parenchymal recurrent node-negative non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 402(10405):871–881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01384-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01384-3)

4. Rödel C, Weiss C (2014) Organ-sparing multimodality treatment for muscle-invasive bladder cancer: can we continue to ignore the evidence? *J Clin Oncol* 32:3787–3788
5. Swinton M, Mariam NBG, Tan JL et al (2023) Bladder-sparing treatment with radical dose radiotherapy is an effective alternative to radical cystectomy in patients with clinically node-positive Nonmetastatic bladder cancer. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00725>
6. Witjes AJ, Lebet T, Comperat EM et al (2017) Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 71:462–475
7. Witjes AJ, Bruins HM, Cathomas R et al (2021) European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol* 79:82–104
8. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A et al (2023) Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *Lancet Oncol* 24:669–681