



# Überlebensvorteil durch Kombination von Bevacizumab mit konventioneller Radiochemotherapie bei Glioblastomen vom proneuralen Subtyp?

Clemens Seidel · Rolf-Dieter Kortmann

Online publiziert: 12. November 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

## Kommentar

Glioblastome sind heterogene Erkrankungen. Neben der Unterteilung anhand einzelner (epi-)genetischer Charakteristika (u. a. MGMT-Promotorstatus, IDH1/2-Mutationsstatus) ist eine Unterteilung anhand von Genexpressionsprofilen in prognostisch relevante Subtypen (proneurale, klassisch proliferative, mesenchymale) möglich [1–3]. In den beiden großen Phase-III-Studien (AVAglio und RTOG-0825), welche die Wirksamkeit von BEV in der Erstlinientherapie bei Glioblastomen untersuchten, wurde weder für die Gesamtpopulation noch nach Unterteilung in MGMT-Promotor- bzw. IDH1/2-Mutationsstatus ein differentieller Effekt der Prüfsubstanz auf das Gesamtüberleben gezeigt [4, 5]. Dennoch entspricht es der klinischen Beobachtung, dass manche Patienten einen langfristigen Überlebensvorteil von BEV haben, wogegen viele nur kurzfristig durch antiödematöse Effekte oder gar nicht von BEV profitieren.

In der vorliegenden Arbeit von Sandmann et al. wurde deshalb die relevante Fragestellung untersucht, ob Genexpressionsprofile Prädiktoren für ein Ansprechen auf BEV benennen können. Entsprechend prädefinierter Expressionsprofile bei der Testung von 31 Genen nach Phillips

et al. [1] ließen sich 349 verfügbare Tumoren mithilfe von NanoString-Assays retrospektiv in proneural (32,1%), mesenchymal (39,8%), proliferativ (16,6%) und nicht-klassifiziert (11,5%) aufteilen. Nach Ausschluss von IDH1-mutierten Tumoren zeigten Patienten mit Tumoren vom proneuralen Subtyp ein verlängertes Überleben nach BEV ( $n=58$ ), verglichen mit Placebo ( $n=45$ ): 17,1 Monate vs. 12,8 Monate; HR 0,63; 95%-KI 0,41–0,99;  $p=0,045$ ). Ein Effekt, der in der multivariaten Analyse mit anderen Faktoren (Alter, Steroideinnahme, Resektionsstatus, Geschlecht, Karnofsky-Index, MGMT-Status, Mini-Mental-Test, RPA-Klasse) deutlicher war (HR 0,43,  $p=0,002$ ). Hingegen zeigte sich bei den anderen Subtypen kein Unterschied im Gesamtüberleben bezüglich der BEV-Therapie (OS des mesenchymalen Typs ± BEV-Therapie: 17,4 Monate vs. 17,2 Monate;  $p=0,929$ ). Auch bei Verwendung differenter Genexpressionsprofile mit 105 Genen nach Verhaak et al. [3], zeigten sich vergleichbare Ergebnisse mit Effekt auf das OS ausschließlich beim proneuralen Subtyp. Im Gegensatz zur RTOG-0825-Studie, die einen Überlebensnachteil bei einem Teil der mesenchymal differenzierten Tumoren gezeigt hatte [6], wurde in dieser Arbeit für keinen Subtyp ein Überlebensnachteil durch BEV nachgewiesen.

Insgesamt verwundert der günstige BEV-Effekt beim proneuralen Subtyp etwas, da Angiogenese gerade nicht als „Markenzeichen“ dieses Subtyps gilt, sondern insbesondere im mesenchymalen Subtyp Angiogenesemarker (inkl. VEGF) überexprimiert werden. Die Autoren argumentieren, dass nicht die Überexpression von proangiogenen Faktoren oder morphologisch starke Angiogenese, sondern die Empfindlichkeit für eine VEGF-Blockade innerhalb der Signaltransduktion das Ansprechen auf BEV definieren [7–10]. Die geringere Angiogenese des proneuralen Subtyps könnte damit also hypothetisch insgesamt empfindlicher für eine VEGF-Blockade sein.

---

**Originalpublikation** Sandmann T, Bourgon R, Garcia J et al (2015) Patients with proneural glioblastoma may derive overall survival benefit from the addition of bevacizumab to first-line radiotherapy and temozolomide: retrospective analysis of the AVAglio trial. *J Clin Oncol* 29. pii: JCO.2015.61.5005. [Epub ahead of print]

---

Prof. Dr. R.-D. Kortmann (✉) · Dr. C. Seidel  
Universitätsklinikum Leipzig,  
Stephanstraße 9a,  
04103 Leipzig, Deutschland  
E-Mail: Rolf-Dieter.Kortmann@medizin.uni-leipzig.de

Obschon sehr interessant, sollten die vorliegenden Daten doch mit Vorsicht bewertet werden, da es sich letztlich um eine retrospektive Subgruppenanalyse handelt. In Anbetracht der komplexen Statistik bei der Analyse von Genexpressionsprofilen ist zudem eine externe Validierung dieser AVAglio-Daten mit unabhängigen Proben aus der RTOG-0825-Studie oder Glarius-Studie unbedingt erforderlich.

## Fazit

Durch Genexpressionsprofile lassen sich GBM-Subtypen (proneural, klassisch/proliferativ, mesenchymal) definieren. Beim proneuralen Subtyp ist ein Überlebensvorteil durch eine Kombinationstherapie mit BEV wahrscheinlich zu erwarten, auch wenn dieser Sachverhalt erst noch weiter validiert werden muss.

*Clemens Seidel und Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig*

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt** C. Seidel und R.-D. Kortmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

- Phillips HS, Kharbanda S, Chen RH et al (2006) Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell* 9:157–173
- Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A et al (2013) The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* 155:462–477
- Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E et al (2010) Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 17:98–110
- Chinot OL, Wick W, Mason W et al (2014) Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370:709–722
- Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS et al (2014) A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370:699–708
- Sulman EP, Won M, Blumenthal DT et al (2013) Molecular predictors of outcome and response to bevacizumab (BEV) based on analysis of RTOG 0825, a phase III trial comparing chemoradiation (CRT) with and without BEV in patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM). *J Clin Oncol* 31:116s. (suppl 15s; abstr LBA2010)
- Bais C, Rabe C, Wild N et al (2014) Comprehensive re-assessment of plasma VEGFA (pVEGFA) as a candidate predictive biomarker for bevacizumab (Bv) in thirteen pivotal trials (seven indications). *J Clin Oncol* 32:189s. (suppl 15s; abstr 3040)
- Lambrechts D, Lenz HJ, de Haas S et al (2013) Markers of response for the antiangiogenic agent bevacizumab. *J Clin Oncol* 31:1219–1230
- Jubb AM, Hurwitz HI, Bai W et al (2006) Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 24:217–227
- Brauer MJ, Zhuang GL, Schmidt M et al (2013) Identification and analysis of in vivo VEGF downstream markers link VEGF pathway activity with efficacy of anti-VEGF therapies. *Clin Cancer Res* 19:3681–3692



# Akuttoxizität nach hypofraktionierter versus konventionell fraktionierter Strahlentherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom

Frank Lohr · Michael Ehmann

Online publiziert: 6. November 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

**Hintergrund** Im Jahre 2007 begann die randomisierte Phase-III-Studie (HYPRO), die den Effekt einer hypofraktionierten im Vergleich zu einer normal fraktionierten Strahlentherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom auf das rezidivfreie Überleben untersuchen sollte. In der hier kommentierten Arbeit geht es um die akuten gastrointestinalen und urogenitalen Nebenwirkungen.

**Methoden** In die Studie wurden aus sieben niederländischen Strahlentherapiezentren Patienten im Alter zwischen 44 und 85 Jahren mit histologisch gesicherten Prostatakarzinomen mit intermediärem oder hohem Risiko eingeschlossen. Es handelte sich um Tumoren in den Stadien T1b–T4 NX–0 MX–0 mit einem Serum-PSA von <60 ng/ml oder niedriger und einem WHO-Performance-Status von 0–2. Mit Hilfe einer webbasierten Applikation wurden Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, entweder zu einer Strahlentherapie mit Standardfraktionierung (39 Fraktionen zu je 2 Gy/8 Wochen) oder einer Hypofraktionierung (19 Fraktionen zu je 3,4 Gy/6,5 Wochen, 3 Fraktionen/Woche). Stratifiziert wurde nach Behandlungszentren und Risikogruppe. Der primäre Endpunkt war das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren. Nichtunterlegenheit der Hypo-

fraktionierung wurde separat für urogenitale und gastrointestinale Akuttoxizität getestet mit der Nullhypothese, dass kumulative Inzidenzen jedes Toxizitätstyps nicht mehr als 8% höher in der Hypofraktionierungsgruppe als bei Standardfraktionierung sind. Akute urogenitale und gastrointestinale Toxizitäten wurden anhand der RTOG-EORTC-Kriterien sowohl mit „Case Report Forms“ als auch mit Fragebögen erhoben. Dies geschah prätherapeutisch, 2-mal während und 3 Monate nach Abschluss der Strahlentherapie. Die Analysen wurden in der Intention-to-Treat-Population durchgeführt. Die Patientenrekrutierung ist abgeschlossen und die Studie registriert ([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com), Nummer ISRCTN85138529).

**Ergebnisse** Bis zum 3. Dezember 2010 wurden 820 Patienten randomisiert, 410 zur Standardfraktionierung und 410 zur Hypofraktionierung. Drei Monate nach Strahlentherapie berichteten 73 Patienten (22%) in der Standardfraktionierungsgruppe und 75 (23%) in der Hypofraktionierungsgruppe über urogenitale Toxizität  $\geq$  Grad 2 sowie 43 (13%) versus 42 Patienten (13%) über gastrointestinale Toxizität  $\geq$  Grad 2. Akute urogenitale Toxizität vom Grad 4 trat bei jeweils einem Patienten (<1%) auf. Es wurden 120 Tage nach Standardfraktionierung keine signifikanten Unterschiede bei der kumulativen Inzidenz von urogenitaler Toxizität  $\geq$  Grad 2 festgestellt: 57,8% (95%-KI 52,9–62,7) versus 60,5% (95%-KI 55,8–65,3) nach Hypofraktionierung [Differenz 2,7%; 90%-KI –2,99–8,48; Odds Ratio (OR) 1,12; 95%-KI 0,84–1,49;  $p=0,43$ ]. Die kumulative Inzidenz akuter gastrointestinaler Toxizität  $\geq$  Grad 2 war 120 Tage nach Hypofraktionierung höher (42,0%; 37,2–46,9) als nach Standardfraktionierung (31,2%; 95%-KI 26,6–35,8; Differenz 10,8%; 90%-KI 5,25–16,43; OR 1,6;  $p=0,0015$ ; Nichtunterlegenheit nicht bestätigt).

**Originalpublikation** Aluwini S, Pos F, Schimmel E et al (2015) Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:274–283

Prof. Dr. med. F. Lohr (✉) · Dr. med. M. Ehmann  
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,  
Universitätsmedizin Mannheim,  
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3,  
68167 Mannheim, Deutschland  
e-mail: frank.lohr@umm.de

**Schlussfolgerung der Autoren** Hypofraktionierung war der Standardfraktionierung bezüglich urogenitaler und gastrointestinaler Toxizität bei Männern mit Prostatakarzinom bei intermediärem oder hohem Risiko nicht nicht-unterlegen. Vielmehr war die akute gastrointestinale Toxizität  $\geq$  Grad 2 signifikant höher bei hypofraktioniert als bei normofraktioniert behandelten Patienten. Die Patienten verbleiben in Beobachtung hinsichtlich der Effektivitätspunkte.

## Kommentar

Eine Dosisescalation bei der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms hat das biochemisch rezidivfreie Überleben (bRFS) in mehreren randomisierten Studien bei tolerabler Toxizität verbessern können [1–3]. Überlebensvorteile haben sich bisher nur in retrospektiven Registeranalysen angedeutet [4]. Angesichts der zahlreichen interventionellen und medikamentösen Salvagemöglichkeiten sind Unterschiede im Überleben zunehmend schwerer nachzuweisen und Überlebensendpunkte werden ggf. durch Analyse eines therapiefreien Intervalls ersetzt oder zumindest ergänzt werden müssen, wie z. B. in RTOG 0126 [3]. In aktuellen Studien zum Prostatakarzinom spielen daher bRFS und Toxizität eine wesentliche Rolle, so auch in der hier diskutierten.

Konventionell dosiseskalierte Strahlentherapie geht mit langen Behandlungszeiten einher. Aus diesem Grund besteht analog zum Mammakarzinom auch beim Prostatakarzinom großes Interesse an durch Hypofraktionierung verkürzten Therapieschemata, die angesichts strahlenbiologischer Abschätzungen möglich sind und eventuell sogar einen Vorteil versprechen (Übersicht u. a. [5, 6]). Während verschiedene technische Optimierungen nun auch aggressiv hypofraktionierte Schemata ermöglichen (mit interessanten ersten Ergebnissen [7], die gegenwärtig z. B. in RTOG 0938 überprüft werden), bestehen etwas längere Erfahrungen mit moderaten Hypofraktionierungsschemata, die geringere Anforderungen an die technischen Voraussetzungen stellen. Die bisherigen Ergebnisse mit solchen Schemata waren allerdings zwiespältig.

Während in der randomisierten kanadischen Studie die Hypofraktionierung sowohl hinsichtlich Toxizität als auch bRFS schlechter als die Normofraktionierung abschnitt [8], berichteten die Autoren der italienischen Studie über ein besseres bRFS durch Hypofraktionierung bei gleicher Toxizität [9]. Im Fox Chase Cancer Center [10] waren die Erfahrungen mit der Hypofraktionierung hinsichtlich Toxizität und bRFS schlechter als bei der Normofraktionierung, allerdings wegen der kleinen Patientenzahlen statistisch nicht signifikant.

Damit besteht derzeit wegen unterschiedlicher Aussagen eine unklare Situation. Daher sollten der hier bespro-

chene HYPRO-Trial sowie kürzlich als Abstract publizierte Ergebnisse der britischen CHHIP-Studie ([11], die Vollpublikation steht noch aus) und später auch die RTOG-0415- sowie die PROFIT-Studie die Datenlage verbessern, insbesondere deshalb, weil sie mit modernen Bestrahlungstechniken durchgeführt wurden: anspruchsvolle 3D-CRT/IMRT, teilweise IGRT.

Die aktuelle Auswertung der HYPRO-Studie befasst sich mit der Akuttoxizität der Hypofraktionierung. Die Studie erscheint hinsichtlich der Hauptfragestellung (bRFS) gut aufgesetzt. Ergebnisse von Nichtunterlegenheitsdesigns, insbesondere mit unterschiedlichen Endpunkten wie im vorliegenden Fall, sind in der Rezeption allerdings schwierig, nicht zuletzt aufgrund zahlreicher doppelter Verneinungen im Ergebnisteil. Dies sollte aber nicht den Blick auf die Kernergebnisse verstellen: Die akuten urogenitalen Nebenwirkungen waren in beiden Armen kaum unterschiedlich, lediglich die Nykturie war temporär verschieden. Die akuten gastrointestinalen Toxizitäten waren allerdings kumulativ im Hypofraktionierungsarm erhöht, 3 Monate nach Strahlentherapie aber nicht mehr wesentlich verschieden. In der Gesamtschwere scheinen diese Unterschiede akzeptabel, auch wenn hier formal (im Falle der urogenitalen Nebenwirkungen durch Underpowering, im Fall der gastrointestinalen Nebenwirkungen durch signifikante Effektunterschiede) die Nicht-Nichtunterlegenheit der Hypofraktionierung festgestellt werden muss.

Im Auge behalten werden sollten schließlich im hier besprochenen Kontext auch die Daten des ASCENDERT-Trials [12], der eine Dosisescalation mithilfe der Brachytherapie erreicht und mit der allein externen Bestrahlung vergleicht. Der Vergleich des LDR-Boosts mit „Off-protocol“-HDR-Daten scheint in diesem Fall auf eine Überlegenheit des LDR-Boosts hinzuweisen, was möglicherweise  $\alpha/\beta$ -Berechnungen zwischen der HDR-Hypofraktionierung und den Dosisäquivalenten einer der Standardfraktionierung entsprechenden LDR-Brachytherapie ermöglicht. Hier muss zunächst allerdings noch die Vollpublikation abgewartet werden.

## Fazit

Die hochdosierte Strahlentherapie des Prostatakarzinoms führt zu immer besseren Ergebnissen bezüglich des bRFS und möglicherweise auch des Überlebens, auch wenn dieser Endpunkt angesichts von immer mehr Confoundern/Salvagetherapien immer schwerer zu bewerten ist. Die vorliegende Arbeit liefert einen weiteren Datenpunkt, der nahe legt, dass moderat hypofraktionierte Bestrahlungsprotokolle nicht bezüglich aller medizinischer Endpunkte den normofraktionierten Schemata überlegen sind, jedoch bisher beherrschbar erscheinen. Dies ist vor dem Hinter-

grund der potentiellen gesundheitsökonomischen Vorteile dieser Ansätze wichtig. Es bleiben die Daten zur Spättoxizität und zum bRFS von dieser Studie und anderen Trials abzuwarten. Dann können strahlenbiologische Modelle adjustiert und eine abschließende Bewertung des Gesamtkomplexes aus medizinischen und ökonomischen Parametern vorgenommen werden.

*Frank Lohr und Michael Ehmann, Mannheim*

## Literatur

1. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I et al (2014) Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15:464–473
2. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV (2014) Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol* 110:104–109
3. Michalski J, Moughan J, Purdy J et al (2015) A randomized trial of 79.2 Gy versus 70.2 Gy radiation therapy (RT) for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 33:4
4. Kalbasi A, Li J, Berman A et al (2015) Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. *JAMA Oncol* 1:897–906. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2316
5. Hegemann NS, Guckenberger M, Belka C et al (2014) Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. *Rad Oncol* 9:275
6. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C et al (2015) A Systematic Review of Hypofractionation for Primary Management of Prostate Cancer. *Eur Urol* 68:683–691. doi:10.1016/j.eururo.2014.08.009
7. King C, Freeman D, Kaplan I et al (2013) Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol* 109:217–221
8. Lukka H, Hayter C, Julian JA et al (2005) Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 23:6132–6138
9. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S et al (2012) updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:1172–1178
10. Pollack A, Walker G, Horwitz EM et al (2013) Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 31:3860–3868
11. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G et al (2012) Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13:43–54
12. Morris J, Tyldesley S, Pai H et al (2015) ASCENDE-RT: a multi-center, randomized trial of dose-escalated external beam radiation therapy versus low-dose-rate brachytherapy for men with unfavorable-risk localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 33



# Die stereotaktische Strahlentherapie unterstützt die Immunantwort

Esther G. C. Troost

Online publiziert: 6. November 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

**Hintergrund und Ziel** Der immunmodulierende Effekt einer Strahlentherapie hat in letzter Zeit beträchtliches Interesse erlangt und es gibt diverse Publikationen hinsichtlich der Synergie zwischen Bestrahlung und Immuntherapie. Jedoch sind weitere präklinische Studien notwendig, um die antigenspezifischen Mechanismen der durch Strahlentherapie induzierten Immunantworten und die möglichen synergistischen Effekte in Kombination mit einer Immuntherapie zu untersuchen.

**Methoden** Die Fähigkeit einer stereotaktischen Strahlentherapie endogene antigenspezifische Immunantworten zu induzieren, die sinnvoll mit einer anti-PD-1 (programmed cell death-1), checkpoint-blockierenden Immuntherapie kombiniert werden kann, wurde untersucht. Mit Hilfe eines Klein-tierbestrahlungsgerätes wurden B16-OVA-Melanom- und

4Y1-HA-Mammakarzinomtumoren bildgestützt stereotaktisch bestrahlt. Hierdurch wurden antigenspezifische T-Zell- und B-Zell-übertragene Immunantworten hervorgerufen.

**Ergebnisse** Die immunstimulierenden Effekte der Strahlentherapie wurden signifikant erhöht, wenn diese entweder mit einer anti-PD-1-Therapie oder der Depletion regulatorischer T-Zellen (Treg) kombiniert wurden. Dies führte zu einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle. Phänotypische Analysen der antigenspezifischen CD8-T-Zellen zeigten, dass die Bestrahlung den Anteil der antigenkompetenten T-Zellen und Effektor-T-Gedächtniszellen erhöhte. Die Strahlentherapie erhöhte tumorassoziierte Antigen-MHC-Komplexe, unterstützte die Antigen-Cross-Präsentation im drainierenden Lymphknoten und förderte die T-Zell-Infiltration der Tumoren.

**Schlussfolgerung der Autoren** Die Ergebnisse belegen das Potential der Strahlentherapie, endogene antigenspezifische Immunantworten zu initiieren und geben damit eine biologische Rationale für die klinische Kombination einer Bestrahlungsbehandlung mit PD-1-Blockade.

**Originalpublikation** Sharabi AB, Nirschi CJ, Kochel C et al (2015) Stereotactic radiation therapy augments antigen-specific PD-1-mediated antitumor immune response via cross-presentation of tumor antigen. *Cancer Immunol Res* 3(4):345–355

Prof. Dr. med. Dr. E. G. C. Troost, M.D., Ph.D. (✉)  
Abteilung für Strahlenheilkunde und Radioonkologie,  
Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav  
Carus an der Technischen Universität Dresden,  
Fetscherstraße 74,  
01307 Dresden, Deutschland  
E-Mail: esther.troost@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. med. Dr. E. G. C. Troost, M.D., Ph.D.  
Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Institut für  
Radioonkologie,  
Dresden, Deutschland

Prof. Dr. med. Dr. E. G. C. Troost, M.D., Ph.D.  
OncoRay – National Center for Radiation Research in Oncology,  
Dresden, Deutschland

## Kommentar

Die stereotaktische, hypofraktionierte Strahlentherapie ist eine etablierte Behandlung bei Patienten mit Bronchialkarzinomen im Stadium I, mit pulmonalen oder hepatischen Metastasen solider Tumoren und mit oligometastatischer Erkrankung [1–3]. In den vergangenen Jahren wurden potente Immuntherapeutika zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren im Stadium IV (z. B. Melanom und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom) eingeführt [4, 5]. Die anfangs zufällig erfolgte simultane Verabreichung

einer stereotaktischen Strahlentherapie mit Immuntherapie weckte ab 2012 das Interesse an der Potenzierung immunologischer Effekte [6] durch einen planmäßigen Einsatz beider Verfahren.

Vor allen Dingen der sog. Abscopal-Effekt nach Kombination von Immuntherapeutika und (palliativer) Bestrahlung scheint neue Behandlungsoptionen zu eröffnen. Dieses 1953 erstmals beschriebene Phänomen der Tumorregression außerhalb des bestrahlten Volumens wurde von Postow *et al.* [7] bei einer Patientin mit einem Melanom im Stadium IV erneut beobachtet und der diesem Effekt zugrundeliegende Mechanismus wurde ausführlich untersucht [8]. Die betreffende Patientin erhielt bereits seit längerer Zeit eine Antikörperbehandlung gegen das zytotoxische, T-Lymphozyten-assoziierte Protein 4 (CTLA4) mit Ipilimumab und wurde aufgrund einer Schmerzsymptomatik an einer paravertebral gelegenen Metastase bestrahlt. In der unmittelbaren Folge zeigten nicht nur die bestrahlte Metastase, sondern auch mediastinale Lymphknotenmetastasen, Leber- und Milzmetastasen eine deutliche Regression. Dieser sog. *Abscopal*-Effekt nach Strahlen- und Immuntherapie wurde seither in mehreren Publikationen bestätigt [9–11].

Momentan werden verschiedene neue Immuntherapeutika für die Behandlung von Patienten mit diversen soliden Tumoren in metastasierten Stadien zugelassen. Im Hinblick auf einen möglichen additiven oder potenzierenden Effekt ist zunächst unklar, welches der verfügbaren Mittel mit welcher Form der Strahlentherapie und in welcher zeitlichen Abfolge den größten therapeutischen Effekt erzielt. Denkbare Optionen sind die zeitgleiche Applikation verschiedener sich unterstützender Immuntherapeutika in Kombination mit einer konventionell fraktionierten oder hypofraktionierten Strahlentherapie bzw. einer chirurgischen Resektion. Vor allem die bislang in palliativer Intention behandelten Patienten mit oligometastasierten Tumoren könnten von diesem innovativen Ansatz profitieren. Denn bereits ohne die simultane Applikation einer Systemtherapie wurde bei ausgewählten Patienten ein Überlebensvorteil durch die radikale Behandlung, also eine stereotaktische hochdosierte Bestrahlung oder eine chirurgische Resektion gezeigt [2]. Zukünftig könnte das durch eine stereotaktische, hochdosierte Bestrahlung in Kombination mit einer Immuntherapie stimulierte, gegen den körpereigenen Tumor gerichtete Immunsystem nicht nur den Primärtumor, sondern möglicherweise auch Mikrometastasen eliminieren. Falls dies so wäre, könnte das progressionsfreie Überleben womöglich verlängert werden.

## Fazit

Die referierte präklinische Arbeit reiht sich in eine Serie internationaler Publikationen ein, welche die optimalen Sequenzen einer Kombination von Strahlentherapie und

Immuntherapie (CTLA4-, Anti-PD-1- und Anti-PD-L1-Antikörper) untersuchen [12, 13]. Die Tatsache, dass momentan bei [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) 18 klinische Studien zu diesem Thema registriert sind, unterstreicht das internationale Interesse und die hohen Erwartungen. Entsprechende Kombinationsbehandlungen sollten in klinischen Studien systematisch untersucht werden.

Esther G.C. Troost, Dresden

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt** E.G.C. Troost gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Chang JY, Senan S, Paul MA et al (2015) Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 16:630–637
2. De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A et al (2012) Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase ii trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol* 7:1547–1555
3. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P (2012) Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:878–886
4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373:123–135
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711–723
6. Rekers NH, Troost EG, Zegers CM, Germeraad WT, Dubois LJ, Lambin P (2014) Stereotactic ablative body radiotherapy combined with immunotherapy: present status and future perspectives. *Cancer Radiother* 18:391–395
7. Postow MA, Callahan MK, Barker CA et al (2012) Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 366:925–931
8. Mole RH (1953) Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol* 26:234–241
9. Kroemer G, Zitvogel L (2012) Abscopal but desirable: the contribution of immune responses to the efficacy of radiotherapy. *Oncoimmunology* 1:407–408
10. Masucci GV, Wersall P, Kiessling R, Lundqvist A, Lewensohn R (2012) Stereotactic Ablative Radio Therapy (SABR) followed by immunotherapy a challenge for individualized treatment of metastatic solid tumours. *J Transl Med* 10:104
11. Stameff EF, Wolchok JD, Gnjatic S, Lee NY, Brownell I (2012) The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:293–295
12. Diamond J, Pilonis K, Aryankalayil J, Vatner R, Formenti SC, Demaria S (2014) Radiotherapy induces responsiveness of a resistant mammary carcinoma to PD-1 blockade. *J Immunother Cancer* 2:159
13. Binder DC, Fu YX, Weichselbaum RR (2015) Radiotherapy and immune checkpoint blockade: potential interactions and future directions. *Trends Mol Med* 21:463–465



# Abkopale Effekte der lokalen Radiotherapie in Kombination mit systemischer Immuntherapie bei Patienten mit metastasierten soliden Tumoren

Cédric Panje · Matthias Guckenberger

Online publiziert: 6. November 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

**Hintergrund** Abkopale Effekte im Sinne eines Tumorsprechens außerhalb des Bestrahlungsfelds bei Patienten mit metastasierten Malignomen gelten als immunvermittelte Reaktion, wurden jedoch bei alleiniger Radiotherapie nur äußerst selten beobachtet und bisher nicht systematisch untersucht. Die vorliegende Studie von Golden et al. ging erstmalig prospektiv der Häufigkeit abkopaler Effekte bei fokaler Radiotherapie in Kombination mit systemischer Applikation des Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (GM-CSF) nach, einem Aktivator der dendritischen Zellen [1].

**Patienten und Methoden** In einem zweistufigen prospektiven Studiendesign wurden zwischen 2003 und 2012 insgesamt 41 Patienten eingeschlossen, die bei verschiedenen metastasierten soliden Tumoren unter palliativer Hormon- oder Chemotherapie einen stabilen Verlauf oder einen Progress zeigten. Die Patienten erhielten zusätzlich zur Fortführung der Chemotherapie eine 2-wöchige fokale Radiotherapie mit  $10 \times 3,5$  Gy sequenziell an zwei verschiedenen Läsionen; diese wurde jeweils ab der zweiten Bestrahlungswoche von einer täglichen subkutanen Applikation von GM-CSF über 2 Wochen begleitet. Alle Patienten hatten mindestens eine weitere (dritte) Metastase, die

keine fokale Therapie erhielt und zur Evaluation des abkopalen Ansprechens genutzt wurde.

**Ergebnisse** Der primäre Endpunkt des abkopalen Tumorsprechens wurde bei 26,7% der Patienten erreicht. Patienten mit abkopalem Ansprechen wiesen gegenüber der Vergleichsgruppe ein signifikant höheres medianes Gesamtüberleben von 20,98 gegenüber 8,33 Monaten auf. Hämatologisch zeigten sich bei diesen Patienten auch ein signifikant niedrigeres medianes Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis sowie eine niedrigere Leukozytenzahl als bei den Vergleichspatienten mit progredienter Erkrankung. Unter kombinierter Radiotherapie, Chemotherapie und GM-CSF-Applikation zeigten 17 von 41 Patienten eine Toxizität vom Grad 3–4, wobei Fatigue und hämatologische Nebenwirkungen dominierten.

**Schlussfolgerung der Autoren** Die vorliegende Studie demonstriert, dass die Kombination von lokaler Radiotherapie und systemischer Immuntherapie bei Patienten mit metastasierten soliden Tumoren prinzipiell durchgeführt werden kann und bei einem Teil der Patienten ein abkopales Tumorsprechen bewirkt.

## Kommentar

Ausmaß und Mechanismen des abkopalen Effekts

Abkopales Tumorsprechen bei alleiniger Radiotherapie stellt historisch gesehen zwar eine Rarität dar, ist jedoch mit dem Aufkommen neuer immuntherapeutischer Strategien, insbesondere der Immun-Checkpoint-Inhibitoren, vermehrt ins Interesse der Forschung gerückt [2]. Neben der DNA-vermittelten zytotoxischen Wirkung der Radiotherapie deuten

---

**Originalpublikation** Golden EB, Chhabra A, Chachoua A et al (2015) Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol* 16:795–803

---

Prof. Dr. M. Guckenberger (✉) · Dr. C. Panje  
Klinik für Radio-Onkologie,  
Universitätsspital Zürich (USZ),  
Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz  
E-Mail: Matthias.Guckenberger@usz.ch



präklinische Daten auf einen immunstimulierenden Effekt der lokalen Radiotherapie durch Induktion proinflammatorischer Zytokine und verstärkter Antigenpräsentation im bestrahlten Tumor hin, die das immunsuppressive Mikromilieu in Tumoren überwinden und potentiell eine systemische antitumorale Immunreaktion hervorrufen können [2, 3].

Die vorliegende Studie liefert erstmals prospektive Daten dafür, dass unter einer Kombination aus Radio- und Immuntherapie ein abskopales Ansprechen bei Patienten mit metastasiertem Tumorleiden auftreten kann [1]. Den Anteil der Radiotherapie am abskopalen Tumoransprechen kann die Studie jedoch aufgrund ihres Designs nicht abschließend definieren: Einerseits wurde die palliative Systemtherapie während der Bestrahlung fortgeführt, andererseits ist bekannt, dass zusätzlich appliziertes GM-CSF auch ohne Radiotherapie einen Effekt bei metastasierten Tumorerkrankungen aufweist [4]. Hinzu kommt, dass die Studie nur das beste abskopale Ansprechen je Patient angibt, jedoch keine Informationen über das Ansprechen der übrigen Metastasen und über das progressionsfreie Überleben liefert. Es bleibt somit unklar, wie das gesamte systemische Ansprechen über die Referenzläsion hinaus beurteilt werden muss. Leider liefert die vorliegende Studie auch keine Einblicke in die potentiellen Mechanismen einer durch Radiotherapie stimulierten tumorspezifischen Immunreaktion: Abgesehen von der Analyse der Leukozytensubpopulationen erfolgte keinerlei Immunmonitoring, wie etwa eine Charakterisierung der zirkulierenden CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-Lymphozyten.

Da die immunstimulatorischen Effekte der Radiotherapie noch nicht vollständig verstanden sind, ist eine stärkere translationale Komponente in zukünftigen Studien dringend notwendig. So zeigte eine kürzlich publizierte Phase-I-Studie zur Kombination von Ipilimumab und Radiotherapie bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom eine ernüchternd geringe Ansprechrate, konnte jedoch im translationalen Part eine durch den immunsuppressiven Oberflächenliganden Programmed Death Ligand 1 (PDL1) vermittelte T-Zell-Erschöpfung als Resistenzmechanismus identifizieren [5].

#### Einfluss des abskopalen Effekts auf das Gesamtüberleben

Wie aus anderen immuntherapeutischen Studien bekannt, sprach in der hier kommentierten Studie nur ein Teil der Patienten mit metastasiertem Tumorleiden auf die Behandlung an. Dabei konnte erstmalig gezeigt werden, dass ein objektiviertes abskopales Ansprechen mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben korreliert [1]. Dieses ließe sich einerseits durch die abskopale Wirkung auf die bestehenden Makrometastasen erklären, andererseits aber auch durch die mögliche Induktion einer tumorspezifischen Immunantwort, die die Ausbildung neuer Läsionen effektiv verhindert. Die publizierten Daten erlauben leider noch keine Analyse des Progressionsmusters, die diese Fragen

klären könnte. Schließlich bleibt auch einzuwenden, dass der abskopale Effekt nur ein Surrogatparameter für eine prognostisch günstige Tumorbiologie oder einen günstigeren Immunstatus sein könnte.

#### Ausblick

Aufgrund des frühen Beginns dieser Studie im Jahr 2003 standen die aktuellen Immuntherapien wie Anti-CTLA4- oder Anti-PD1-Immun-Checkpoint-Inhibitoren als Kombinationspartner für die Radiotherapie leider noch nicht zur Verfügung. Retrospektive Analysen berichteten erst kürzlich über die sichere Anwendbarkeit des Anti-CTLA4-Antikörpers Ipilimumab in Kombination mit einer stereotaktischen Radiotherapie bei Patienten mit metastasiertem malignem Melanom und deuteten sogar auf eine mögliche Verbesserung des Gesamtüberlebens hin [6, 7]. Die Ergebnisse prospektiver Studien zur kombinierten Immuntherapie und Radiotherapie sind aktuell jedoch noch ausstehend [8].

#### Fazit

Zusammengefasst stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Studie [1] zuversichtlich, dass die Strahlentherapie das Potential hat, sich als wichtiger Bestandteil immuntherapeutischer Behandlungsstrategien zu etablieren. Dies ist umso bedeutender, als dass die Immuntherapie außer beim malignen Melanom auch bei weiteren Tumorentitäten an Bedeutung gewinnen wird. Die Strahlentherapie wird hier ihren Stellenwert gegenüber anderen potentiellen Kombinationspartnern wie Vakzinen oder „Targeted Therapies“ beweisen müssen [9].

*Cédric Panje und Matthias Guckenberger, Zürich*

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt** C. Panje und M. Guckenberger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

#### Literatur

1. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, Adams S, Donach M, Fenton-Kerimian M, Friedman K, Ponzo F, Babb JS, Goldberg J, Demaria S, Formenti SC (2015) Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol* 16:795–803
2. Gaipl US, Multhoff G, Scheithauer H, Lauber K, Hehlhans S, Frey B, Rödel F (2014) Kill and spread the word: stimulation of anti-tumor immune responses in the context of radiotherapy. *Immunotherapy* 6:597–610

3. Demaria S, Golden EB, Formenti SC (2015) Role of local radiation therapy in cancer immunotherapy. *JAMA Oncol*. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2756
4. Hodi FS, Lee S, McDermott DF, Rao UN, Butterfield LH, Tarkin AA, Leming P, Puzanov I, Shin D, Kirkwood JM (2014) Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 312:1744–1753
5. Victor CT-S, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, Benci JL, Xu B, Dada H, Odorizzi PM, Herati RS, Mansfield KD, Patsch D, Amaravadi RK, Schuchter LM, Ishwaran H, Mick R, Pryma DA, Xu X, Feldman MD, Gangadhar TC, Hahn SM, Wherry EJ, Vonderheide RH, Minn AJ (2015) Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 520:373–377
6. Knisely JPS, Yu JB, Flanigan J, Sznol M, Kluger HM, Chiang VLS (2012) Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg* 117:227–233
7. Kiess AP, Wolchok JD, Barker CA, Postow MA, Tabar V, Huse JT, Chan TA, Yamada Y, Beal K (2015) Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92:368–375
8. Crittenden M, Kohrt H, Levy R, Jones J, Camphausen K, Dicker A, Demaria S, Formenti S (2015) Current clinical trials testing combinations of immunotherapy and radiation. *Semin Radiat Oncol* 25:54–64
9. Wargo JA, Reuben A, Cooper ZA, Oh KS, Sullivan RJ (2015) Immune Effects of Chemotherapy, Radiation, and Targeted Therapy and Opportunities for Combination with Immunotherapy. *Semin Oncol* 42:601–616