



# Effektivität einer sequenziellen versus einer simultanen Radiochemotherapie oder alleinigen Radiotherapie bei der adjuvanten Behandlung des Zervixkarzinoms nach Hysterektomie

Kilian Schiller<sup>1</sup> · Stephanie E. Combs<sup>1,2,3</sup>

Angenommen: 27. April 2021 / Online publiziert: 30. Mai 2021  
© Der/die Autor(en) 2021

**Ziel der Arbeit** Das Ziel der Arbeit ist der postoperative Vergleich einer sequenziellen Radiochemotherapie mit einer simultanen Radiochemotherapie sowie einer alleinigen Radiotherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom in frühen Stadien.

**Patientengut und Methoden** In diese Studie wurden 1048 Patientinnen aus acht chinesischen Kliniken eingeschlossen und nach Hysterektomie und Lymphadenektomie randomisiert auf die drei Therapiearme:

- Alleinige Strahlentherapie (RT)
- Simultane Radiochemotherapie (CCRT) mit wöchentlichem Cisplatin 30–40 mg/m<sup>2</sup>
- Sequenzielle Radiochemotherapie (SCRT) mit Cisplatin 60–65 mg/m<sup>2</sup> + Paclitaxel 135–175 mg/m<sup>2</sup> q21 – 2 Zyklen Chemotherapie jeweils vor und nach der Strahlentherapie

Einschlusskriterien waren ein FIGO-Stadium IB bis IIA mit *mindestens einem* Risikofaktor (Lymphknotenmetastase[n], Parametrienbefall, Resektionsränder nicht frei, Lymphangiome oder tiefer Stromabefall). Für die Strahlentherapie wurde eine Gesamtdosis von 45 bis 50 Gy angestrebt. Eine Stratifizierung erfolgte nach der Tumorgöße (4 cm vs. >4 cm). Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS), das nichtlokale DFS und die Toxizität.

**Ergebnisse** Die Therapiearme waren ausgewogen zusammengesetzt bezüglich Risikofaktoren (bis auf die Rate an Lymphknotenbefall), RT: 18,3 % vs. CCRT: 30,1 % vs. SCRT: 29,7 %. Die Mehrheit der Patientinnen wurde mit einer offenen Resektion behandelt. 7,7 % wurden operativ laparoskopisch versorgt. Bei der Gruppe mit großen Tumoren >4 cm erhielten 84,4 % der Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie. Eine vollständige Komplettierung nach Protokoll war in 98,8 %, 62,3 % und 73,4 % der Fälle möglich für die Gruppen RT, CCRT und SCRT. Das mittlere Zeitintervall von der Operation bis zur Einleitung der Therapie betrug in der RT-Gruppe 32 Tage, in der CCRT-Gruppe 33 Tage und in der SCRT-Gruppe 8 Tage.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten erlitten 16,4 % der Patientinnen ein Rezidiv oder verstarben tumorbedingt.

Die SCRT war assoziiert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein DFS nach drei Jahren im Vergleich zur RT (90 % vs. 82 %, HR 0,61 [95 %-KI 0,42–0,89],  $p=0,01$ ) und CCRT (90 % vs. 85 %, HR 0,67 [95 %-KI 0,46–0,99],  $p=0,04$ ). Dieser Unterschied war noch bedeutender nach Adaptierung an den Lymphknotenstatus. Außerdem wies die Gruppe SCRT weniger Fernmetastasen nach drei Jahren auf (6,5 %) im Vergleich zu RT (10,6 %) und CCRT (11 %). Des Weiteren senkte die SCRT die krankheitsspezifische Todesrate im Vergleich zur alleinigen RT (HR 0,58,  $p=0,03$ ).

**Originalpublikation** Huang H, Feng YL, Wan T, Zhang YN et al (2021) Effectiveness of Sequential Chemoradiation vs Concurrent Chemoradiation or Radiation Alone in Adjuvant Treatment After Hysterectomy for Cervical Cancer. The STARS Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7168> Published online January 14, 2021. Oncology.

✉ Dr. med. Kilian Schiller  
kilian.schiller@mri.tum.de

- <sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, TU München, München, Deutschland
- <sup>2</sup> Institut für Innovative Radiotherapie (iRT), Department of Radiation Sciences (DRS), Helmholtz Zentrum München (HMGU), München, Deutschland
- <sup>3</sup> Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partner Site Munich, München, Deutschland

Die Unterschiede im DFS und OS waren nicht signifikant zwischen der RT- und CCRT-Gruppe.

In der Subgruppenanalyse konnte sich die SCRT im Vergleich zur RT immer signifikant absetzen bezüglich der Hazard Ratio, außer bei Tumoren >4 cm, die in den meisten Fällen eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Anders die CCRT, die nur in der Subgruppe der Karzinome mit zumindest adenomatöser Komponente einen signifikanten Vorteil zur alleinigen RT aufwies.

Therapieassoziierte Todesfälle traten nicht auf. Grad-III- oder Grad-IV-Nebenwirkungen waren in der RT-Gruppe seltener (12,9 %) als in der CCRT- (28,5 %) und SCRT-Gruppe (25,3 %).

**Schlussfolgerung der Autoren** Da die SCRT im Vergleich zur CCRT und RT das DFS verbessert und sowohl die Fernmetastasierung als auch das krankheitsspezifische Todesrisiko senkt, sollte sie als bevorzugtes Therapieschema gelten.

## Kommentar

In der postoperativen Situation sind beim Zervixkarzinom Risikofaktoren definiert, die auch als „Sedlis-Kriterien“ und „Peters-Kriterien“ nach den beschreibenden Autoren bekannt sind [1, 2]. Bei Vorliegen mindestens eines der Peters-Kriterien (pN+, Parametrienbefall, R1) ist eine Hochrisikosituation gegeben. Über die Sedlis-Kriterien (Lymphangiome, Tumor >4 cm, >1/3 Stromainvasion) wird ein mittleres Risiko angenommen. Als Einschlusskriterium in der vorliegenden Studie war mindestens eines dieser Kriterien zu erfüllen, ausgenommen die Tumorgröße, die nicht ausreichend gesichert war.

Die Vorteile, gemessen am progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben der kombinierten Radiochemotherapie, wurden für Hochrisikopatientinnen in der GOG-109-Studie gezeigt [2, 3]. Das begleitende Chemotherapieregime (Cisplatin + 5-FU) unterschied sich allerdings hier von dem der hier besprochenen Studie. Eine Subgruppenanalyse konnte wegen zu kleiner Fallzahlen in dieser Studie keinen Vorteil mehr in einer der Therapiegruppen aufzeigen. Dennoch ist die RCT seitdem in der postoperativen adjuvanten Situation für Patientinnen mit mittlerem und hohem Risiko gesetzt.

Dies wirft die Frage auf, warum die CCRT in der Arbeit von Huang und Kollegen nicht besser abschnitt als die alleinige RT. Womöglich liegt es allein an der reduzierten Chemotherapie als Monotherapie mit Cisplatin.

Das deutlich bessere Abschneiden der SCRT im Vergleich zur CCRT ist vermutlich nicht nur durch die aggressivere Chemotherapie bedingt. Auch die zeitliche Kompo-

nente mit dem zeitnahen Beginn der SCRT nach der Operation scheint als begründender Aspekt logisch.

Huang et al. entschieden sich im SCRT-Arm für ein geändertes Therapieschema mit Platin und einem Taxan und begründeten dies mit guten Effekten bei akzeptablen Nebenwirkungen in fortgeschrittenen Fällen in vorausgegangenen Studien [4, 5]. Konsequenterweise war der Effekt des Vorteils der SCRT in der Subgruppe der Hochrisikopatientinnen besonders ausgeprägt. Dies spiegelt sich auch in der erniedrigten Rate an Fernmetastasen wider, was dafür spricht, dass in diesem Setting die adjuvante Therapie, zumindest für einen Teil der Patientinnen, nicht nur das Lokalgeschehen kontrolliert, sondern auch eine Metastasierung in andere Organsysteme. In der vorliegenden Analyse profitierten alle Patientinnen von dem aggressiveren Schema, im Vergleich zur RT allein, bezüglich der onkologischen Endpunkte.

Die Ergebnisse der GOG-263-Studie könnten noch weitere Erkenntnisse liefern zur Frage, welche Patientinnen wohl besonders von einer Eskalation der Chemotherapie profitieren könnten (NCT01101451), besonders im Hinblick auf den Lymphknotenstatus.

## Fazit

Mit der hier diskutierten Studie positioniert sich die sequenzielle Radiochemotherapie als vielversprechende Möglichkeit. Für sie sprechen der zeitnahe postoperative Beginn und die geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zur simultanen Radiochemotherapie. Einen Vergleich mit einem aggressiveren Behandlungsschema als CCRT (keine Monotherapie) lässt die aktuelle Studie nicht zu.

*Kilian Schiller und Stephanie E. Combs, München*

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** K. Schiller und S.E. Combs 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. Sedlis A et al (1999) A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 73(2):177–183
2. Peters WA 3rd et al (2000) Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18(8):1606–1613
3. Monk BJ et al (2005) Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 96(3):721–728
4. Moore DH (2008) Chemotherapy for advanced, recurrent, and metastatic cervical cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 6(1):53
5. Monk BJ et al (2009) Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 27(28):4649–4655



# Organerhalt nach Short-course-Radiotherapie und transanaler endoskopischer Mikrochirurgie bei T1-2-Rektumkarzinomen

Julius Pochhammer<sup>1</sup> · Jürgen Dunst<sup>2</sup>

Angenommen: 27. April 2021 / Online publiziert: 4. Juni 2021  
© Der/die Autor(en) 2021

**Hintergrund** Die totale mesorektale Exzision (TME) ist sehr erfolgreich hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle beim Rektumkarzinom, aber sie ist, insbesondere bei Lokalisation des Tumors im unteren und mittleren Drittel, mit einem substanziellen Risiko für Funktionsverlust und Spätfolgen verbunden. Offensichtlich ist dies bei Rektumexstirpation mit Anus praeter, aber auch nach sphinktererhaltender Operation treten Langzeitfolgen bezüglich Kontinenz und Sexualfunktion auf. Mit zunehmender onkologischer Sicherheit ist dieses Thema in den letzten Jahren stärker in den Fokus gerückt, und seit mehreren Jahren gibt es erste Bestrebungen für einen Organerhalt auch beim tiefsitzenden Rektumkarzinom [5, 7].

Bei fortgeschrittenen Tumoren der Kategorien T3-4 wird durch die präoperative Radiochemotherapie (RCT) in etwa 15 % eine komplette Remission (CR) erreicht. Mehrere kleinere Studien deuten darauf hin, dass die Mehrzahl dieser Patienten (geschätzt etwa 70 %) auch ohne Operation dauerhaft lokal tumorfrei bleibt. Daher ist nach der aktuellen Leitlinie bei Patienten mit klinischer Vollremission nach neoadjuvanter RCT ein abwartendes Vorgehen mit dem Ziel eines Rektumerhalts erlaubt. Durch totale neoadjuvante Therapie (TNT) wird die CR-Rate erhöht; das ist das wesentliche Argument für die TNT.

Frühe Stadien des Rektumkarzinoms (also die Kategorien T1-2) werden bisher ohne neoadjuvante Radio(chem)therapie primär operiert; in Großbritannien erfol-

gen circa 25 % der TME wegen T1- oder T2-Tumoren [2]. Daraus resultiert eine gewisse Diskrepanz: Patienten mit T3-Tumoren haben eine bessere Chance auf Organerhalt als Patienten mit T2-Tumoren. Es ist daher logisch, eine organerhaltende Strategie durch Radiochemotherapie auch bei T1-2-Karzinomen zu prüfen. Es gibt seit mehr als zehn Jahren eine Reihe prospektiver einarmiger Studien, die ein solches Konzept möglich erscheinen lassen, z. B. die ACOSOG-Studie mit 79 Patienten [3], aber keine randomisierten Studien. In der kürzlich publizierten TREC-Studie wurde geprüft, ob eine Randomisierung zu dieser Fragestellung durchführbar ist und von den Patienten akzeptiert wird [1].

**Patienten und Methodik** TREC war eine randomisierte Studie an 21 britischen spezialisierten Krankenhäusern („tertiary hospitals“, entspricht in Deutschland der Schwerpunktversorgung). Eingeschlossen wurden Patienten mit T1-2 Rektumkarzinomen (max. Durchmesser 3 cm). Die Patienten wurden randomisiert und entweder mit TME oder mit Kurzzeitvorbestrahlung und (nach 8–10 Wochen) einer transanal endoskopischen Mikrochirurgie mit angestrebtem Organerhalt unterzogen. In dieser Gruppe wurde eine TME bei histologischen Risikofaktoren nach organerhaltender Op. empfohlen. Primärer Endpunkt war die Randomisierungsrate. Patienten, die für eine Randomisierung nicht geeignet erschienen, wurden als nichtrandomisierte Kontrolle beobachtet.

**Ergebnisse** Zwischen 2012 und 2014 wurden 55 Patienten an 15 Prüfzentren randomisiert, 27 für ein organerhaltendes Vorgehen und 28 für die TME-Kontrollgruppe. Acht der 27 Patienten (30 %) mit Kurzzeitbestrahlung und endoskopischer Op. hatten eine komplette Remission, 16 (59 %) wiesen nach Op. histologische Risikofaktoren auf (bei primärer TME war dieser Anteil 86 %) und 8 (30 %) der vorbehandelten Patienten erhielten eine TME; ein Patient mit CR wurde nicht operiert. Langfristiger Organerhalt (also lediglich eine transanale Tumoresektion) wurde in 70 %

**Originalpublikation** Bach SP, Gilbert A, Brock K et al (2020) Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 6:92–105.

✉ PD Dr. Julius Pochhammer  
Julius.Pochhammer@uksh.de

<sup>1</sup> Chirurgische Universitätsklinik, UKSH, Campus Kiel, Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Strahlentherapie, UKSH, Campus Kiel, Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel, Deutschland

der RT-Gruppe erreicht. Kein Patient starb innerhalb von 30 Tagen, 1 Patient der RT-Gruppe innerhalb von 6 Monaten. Drei Patienten der RT-Gruppe entwickelten ein Lokalrezidiv, das nur bei zwei Patienten erfolgreich operiert werden konnte; ein Patient war wegen kardiovaskulärer Risiken nicht operabel. Alle drei Patienten mit Lokalrezidiv hatten Risikofaktoren nach endoskopischer OP (2-mal ypT3, 1-mal R1) und hatten die empfohlene sofortige TME abgelehnt. Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) traten bei primärer TME häufiger auf als bei Organerhalt (39 % versus 15 %). Das krankheitsfreie Überleben (DFS) nach 3 Jahren (85 % versus 76 %,  $p=0,12$ ) und das Gesamtüberleben (OS, 93 % versus 88 %,  $p=0,37$ ) waren nicht signifikant verschieden (aber jedoch besseren absoluten Werten nach primärer TME). Im Langzeit-Follow-up bestanden signifikante Verschlechterungen der Lebensqualität in der Gruppe mit primärer TME; das betraf die „overall QoL“, die Rollen- und Sexualfunktion und das körperliche Aussehen.

68 Patienten wurden als nichtrandomisierte Gruppe behandelt und beobachtet; 61 wurden mit primärer Organerhaltung behandelt, vorwiegend wegen Alter oder Komorbiditäten. Alle Zentren, die mindestens drei Patienten in die Studie einbrachten, hatten auch mindestens einen randomisierten Patienten.

**Schlussfolgerungen der Autoren** Die Autoren zeigen sich zufrieden mit der Tatsache, dass es offensichtlich möglich ist, eine multizentrische randomisierte Studie zur Frage des Organerhalts durchzuführen. Die TREC-Studie sei die erste randomisierte Studie, in der ein Vorteil eines primär organerhaltenden Vorgehens bezüglich Lebensqualität nachgewiesen wurde. Der nächste Schritt wäre eine große randomisierte Studie, die bereits gestartet wurde (STAR-TREC-Studie).

## Kommentar

Die hohe onkologische Sicherheit, die wir heute hinsichtlich lokoregionaler Tumorkontrolle auch beim Rektumkarzinom erreichen, erlaubt und verlangt, den Blick auf das Vermeiden von Nebenwirkungen zu richten. Dass wir heute ausgewählten Patienten mit Rektumkarzinom (nämlich denjenigen mit kompletter Remission nach RCT) eine nichtoperative Option anbieten können, hätte man vor 20 Jahren als Illusion abgetan. Es ist aber logisch, diesen Weg weiter zu gehen und die nichtoperative Sanierung der frühen Stadien zu prüfen. Die TREC-Studie ist ein weiterer Schritt in diese Richtung, aber man muss schon die Daten aktuell mit Vorsicht interpretieren:

1. Die Studie hatte einen ungewöhnlichen Endpunkt, nämlich die Randomisierungsquote. Das ist innovativ und durchdacht. Bevor man Zeit und Geld in eine große randomisierte Studie investiert, wollte man zunächst sicherstellen, dass ein solches Konzept flächendeckend durchführbar ist und angenommen wird. Das konnte hier nachgewiesen werden. Allerdings ist festzustellen, dass pro Prüfzentrum etwas mehr als ein Patient pro Jahr rekrutiert wurde. Da es sich in der Regel um high-volume Zentren handelt, spricht dies Frequenz nicht für eine hohe Akzeptanz.
2. Das präoperative Konzept (hier eine einfache und kurze Vorbestrahlung mit  $5 \times 5$  Gy) ist diesem Design geschuldet. Es ist klar, dass diese Art der Strahlentherapie vermutlich nicht das Optimum darstellt, mit dem man stabile Remissionen erreicht. Daher wird in der randomisierten Folgestudie (STAR-TREC) neben der Kurzzeitvorbestrahlung auch eine Radiochemotherapie geprüft [6].
3. Die bisherigen Ergebnisse machen Hoffnung, dass ein organerhaltendes Konzept funktionieren könnte. Aber die Daten sind eben präliminär und berechtigen nicht zur Änderung der Leitlinien oder zu Abweichungen von ihnen. Andererseits gibt es sicherlich Situationen, in denen man ein organerhaltendes Konzept individuell diskutieren kann, z.B. bei älteren Patienten mit T1-2-Karzinomen und erheblich erhöhtem Op.-Risiko. Das spiegelt sich hier in der hohen Zahl von so behandelten Patienten in der nichtrandomisierten Gruppe wider.
4. Bezüglich des organerhaltenden Vorgehens muss jedoch etwas Wasser in den Wein gegossen werden. Zum einen sind in der Studie Patienten mit einem uT1-Stadium  $< 3$  cm und ohne Lymphgefäßinvasion ( $n=9$  bzw. 10) laut deutschen S3-Leitlinien mit einer alleinigen transanal Resektion ausreichend behandelt. Somit wurden diese in beiden Gruppen übertherapiert. Auch für uT2-Situationen ist eine transanale Resektion und lokale Kontrolle möglich. Allerdings besteht das Risiko in der Lymphknotenmetastasierung, die sich in der TME-Gruppe in ca. 15 % der Fälle findet und durch die Kurzzeitvorbestrahlung nicht ausreichend adressiert wird. Zieht man die übertherapierten Patienten (uT1) ab sowie die Patienten, denen eine TME empfohlen wurde, die die Patienten aber ablehnten, was später zum Rezidiv führte, resultiert eine deutlich niedrigere Rate an Organerhalt. Zum anderen sind auch nach Vorbestrahlung und transanaler Resektion die funktionellen Ergebnisse nicht mit dem prätherapeutischen Zustand vergleichbar. So besteht bei kompletter Remission nach neoadjuvanter RCT und „watch and wait“ bei ca. 30 % der Patienten das Vollbild eines „major LARS“ [8]. Die transanale Resektion verstärkt diesen Effekt; bis zu 80 % der Patienten haben danach milde oder ausgeprägte funktionelle Beschwerden [9].

5. Bezüglich der aufgeführten Lebensqualitätsdaten fällt auf, dass für die meisten Items bis zum 24. Monat kein Unterschied für die Population gezeigt werden konnte. Bis dahin waren in beiden Gruppen stets etwa 80 % der nachuntersuchten Patienten-LQ-Fragebögen existent. Für die Nachuntersuchung nach 36 Monaten lagen für die Gruppe mit Organerhalt nur noch Bögen für 68 % der zu diesem Zeitpunkt nachuntersuchten Patienten vor, und die Mittelwerte stiegen für diese Gruppe merklich an, sodass sich dann ein LQ-Vorteil ergab.
6. Die in der Studie aufgeführten Kaplan-Meier-Kurven weisen für die beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich des OS und DFS auf. Da die Studie jedoch nicht für diese Endpunkte gepowert war, kann hierbei kein Rückschluss auf onkologische Ergebnisse gezogen werden, zumal sich die Kurven zugunsten der TME unterscheiden.
7. Für die Radioonkologen: Die Strahlentherapie bei T1-2 erfordert natürlich adaptierte Zielvolumenkonzepte, und möglicherweise profitiert dieses Kollektiv in besonderem Maße von modernen Technologien der Strahlentherapie [4]. Diese Frage müssen wir im Lauf der nächsten Jahre klären.
8. Ein aus unserer Sicht enorm wichtiger Aspekt eines organerhaltenden Konzepts wird von den Autoren nur in einem Satz im Ergebnisteil der Publikation erwähnt: Es traten drei Lokalrezidive bei den primär organerhaltend behandelten Patienten auf, und alle drei Patienten hatten nach RT und transanaler Chirurgie die danach eigentlich wegen histologischer Risikofaktoren empfohlene TME abgelehnt. Diese Rezidive hätten also eigentlich problemlos vermieden werden können, sind damit aber nicht unter erreichtem Organerhalt zu summieren. Das zeigt auch: Nicht alle Patienten sind für eine Watch-and-wait-Strategie nach kompletter Remission geeignet, und die Vorauswahl und die anschließende Führung und Betreuung solcher Patienten sind anspruchsvolle interdisziplinäre Aufgaben.

## Fazit

Ein organerhaltendes Konzept für frühe Tumoren im unteren Rektum (insbesondere T2-Tumoren) ist wissenschaftlich und aus Patientensicht attraktiv. Weitere Studien laufen, sind aber auch nötig. Außerhalb von Studien ist ein solches Vorgehen zunächst allenfalls bei massiven Risikofaktoren gegen eine TME vertretbar. Eine Aufnahme in das Armamentarium der Behandlungsoptionen erscheint für die Zukunft wünschenswert.

*Julius Pochhammer und Jürgen Dunst, Kiel*

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** J. Pochhammer und J. Dunst 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. Bach SP, Gilbert A, Brock K et al (2020) Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 6:92–105
2. Boyle J, Braun M, Hill J et al (2018) National Bowel Cancer Audit: annual report 2018. <https://www.nboca.org.uk/reports/annual-report-2018/>. Zugegriffen: 28. Okt. 2020
3. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS et al (2015) Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:1537–1546
4. Peters FP, Teo MTW, Appelt AL et al (2020) Mesorectal radiotherapy for early stage rectal cancer: a novel target volume. *Clin Transl Radiat Oncol* 21:104–111
5. Quezada-Diaz FF, Smith JJ, Jimenez-Rodriguez RM (2020) Patient-reported bowel function in patients with rectal cancer managed by a watch-and-wait strategy after neoadjuvant therapy: a case-control study. *Dis Colon Rectum* 63:897–902
6. Rombouts AJM, Al-Najami I, Abbott NL et al (2017) Can we save the rectum by watchful waiting or transanal microsurgery following (chemo) radiotherapy versus total mesorectal excision for early rectal cancer (STAR-TREC-study). *BMJ Open* 7(12):e19474–28. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019474>
7. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ et al (2015) Organ preservation in rectal adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer* 15:767. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1632-z>
8. van der Sande ME, Hupkens BJP, Berbée M et al (2019) Impact of radiotherapy on anorectal function in patients with rectal cancer following a watch and wait programme. *Radiother Oncol* 132:79–84. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.11.017>
9. Jones HJS, Al-Najami I, Cunningham C (2020) Quality of life after rectal-preserving treatment of rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 46(11):2050–2056. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.07.018>



# Normo- versus hypofraktionierte Bestrahlung nach plastischer Brustrekonstruktion: Toxizitätsanalyse einer retrospektiven Kohortenstudie

Gerd Fastner<sup>1</sup> · Felix Sedlmayer<sup>1</sup>

Angenommen: 27. April 2021 / Online publiziert: 31. Mai 2021  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

**Hintergrund** Die vorliegende Studie setzte sich zum Ziel, im Rahmen einer retrospektiven Kohortenanalyse eine Toxizitätsbewertung nach hypo- oder normofraktionierter Bestrahlung der Brust oder Brustwand mit oder ohne Lymphabfluss bei bereits erfolgter plastischer Rekonstruktion (implantatbasiert oder biologisch autolog) vorzunehmen [1].

**Patientinnen und Methoden** Als Einschlusskriterien für diese Studie wurde die plastische Brustsofortrekonstruktion nach Mastektomie oder organerhaltender Operation festgelegt. Hinsichtlich Patientenalter, Body-Mass-Index (BMI), Lateralität, biologischer Subtypisierung, Form und zeitlicher Sequenz (neoadjuvant, adjuvant) einer verabreichten Systemtherapie (endokrine Therapie, Chemotherapie, Antikörpertherapie) bestanden keine Einschränkungen. Patientinnen mit zeitverzögertem plastischem Brustaufbau sowie jene mit inkomplett verabreichter adjuvanter Radiotherapie wurden für die Analyse nicht berücksichtigt.

Von 2009 bis 2018 wurden insgesamt 349 Patientinnen in diese Studie inkludiert, von denen 267 primär mit Mastektomie (plastischer Sofortaufbau:  $n = 147$  autolog,  $n = 120$  implantatbasiert) und 82 mit brusterhaltender Operation (alle mit autologem Sofortaufbau) behandelt wurden. Die Bestrahlung startete 5–6 Wochen nach der Operation oder 3–4 Wochen nach adjuvanter Chemotherapie und wurde entweder als 3-D-CRT- oder IMRT-Technik (vorwärtsgeplant, Feld in Feld) durchgeführt. Als Zielvolumina wurden

Brust oder Brustwand inklusive Implantat mit oder ohne Lymphabfluss gewählt.

Nach ärztlicher oder Patientenpräferenz wurde entweder eine konventionelle Fraktionierung (1,8–2 Gy/Fraktion; mediane Gesamtdosis 50,3 Gy [50–66]) oder ein moderat hypofraktioniertes Bestrahlungsschema (2,4–2,7 Gy/Fraktion; mediane Gesamtdosis 44,3 Gy [40,5–48,6]) verordnet. 37,7 % der Patientinnen mit konventioneller (konvRT) sowie 26,9 % nach hypofraktionierter Radiotherapie (HFRT) erhielten einen sequenziellen Tumorbett-Boost (konvRT: 5,4–16 Gy in 3–8 Fraktionen; HFRT: 6–15 Gy in 3–5 Fraktionen), der nach klinischer Risikokonstellation (nach Mastektomie: T4 oder knapper/positiver Resektionsstatus) und Art der Operation (alle Patientinnen nach brusterhaltendem Eingriff) appliziert wurde. Ein Hautbolus wurde bei Involvierung der Haut bzw. knappem positivem ventralem Resektionsstatus bei 28,6 % bei konvRT bzw. 16,1 % bei HFRT angewandt. Als primären klinischen Endpunkt legte man die behandlungsassoziierte Toxizität fest, klassifiziert nach CTCAE Vers. 05 (Wunddehiszenz, Infektion, Hämatom, Schmerz), Baker-Score (Kapselkontraktur; [2]), Scorings der internationalen Gesellschaft für Lymphologie (Brustödem; [3]) oder auf Basis eines instituts-eigenen dreistufigen Graduierungsschemas (Fettnekrose, Implantatundichtheit/-entleerung, Ruptur, Kontraktur des autologen Transplantats).

Die Klassifizierungen wurden sowohl vom plastischen Chirurgen als auch vom Radioonkologen vorgenommen, die statistisch als „jegliche brustassoziierte Komplikation“ oder im Falle einer Rehospitalisierung/-operation als „schwere brustassoziierte Komplikation“ definiert und zusammengefasst wurden.

**Ergebnisse** Das mediane Alter der Gesamtkohorte lag bei 45,1 Jahren (22–74), welche median 32 Monate (4,8–118,5) nachbeobachtet wurde (konvRT: 50,4 [5,1–118,5], HFRT: 25,4 [4,8–57,8;  $p \leq 0,001$ ]). Von den 349 Patientinnen wurden entsprechend 126 (36,1 %) und 223 (63,9 %) der kon-

**Originalpublikation** Kim DY, Park E, Heo CYU et al (2021) Hypofractionated versus conventional fractionated radiotherapy for breast cancer in patients with reconstructed breast: Toxicity analysis. *The Breast* 55:37–44

✉ Assoz. Prof. Dr. Gerd Fastner, MSc  
g.fastner@salk.at

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Radiotherapie und Radioonkologie, Landeskrankenhaus Salzburg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Österreich

vRT bzw. HFRT zugeteilt. Im direkten demografischen Vergleich erhielten Patienten mit HFRT signifikant mehr neoadjuvante Chemotherapie ( $p=0,017$ ), implantatbasierte Rekonstruktionen ( $p\leq 0,001$ ), Bestrahlungspläne mit IMRT ( $p\leq 0,001$ ) sowie Bestrahlungen der parasternalen Lymphabflussregion ( $p=0,001$ ), bei jedoch insgesamt signifikant geringerer Applikation eines Hautbolus ( $p=0,006$ ).

In der Gruppe nach Mastektomie ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen hypofraktioniert oder konventionell bestrahlten Patientinnen in beiden Toxizitätseindpunkten (schwere brustassozierte Komplikation:  $p=0,42$ ; jegliche brustassozierte Komplikation:  $p=0,06$ ). Dies wurde auch nach brusterhaltender Operation beobachtet (jegliche brustassozierte Komplikation:  $p=0,3$ ; insgesamt keine detektierten Ereignisse von schweren brustassozierten Komplikationen). Für beide Fraktionierungsschemata zusammen traten schwere brustassozierte Komplikationen innerhalb der ersten 20 Monate auf (Monate: konvRT  $\leq 20$ ; HFRT  $\leq 15$ ), die sich am häufigsten als Wundinfektion oder -dehiszenz (konvRT: 4,8 %, HFRT: 4,4 %;  $p=0,948$ ) manifestierten. Schwere Kontrakturen von Implantaten wurden signifikant seltener nach hypofraktionierter als nach konventioneller Bestrahlung beschrieben ( $p=0,0033$ ).

Uni-/Multivariatanalysen zur Beschreibung von Risikofaktoren wurden für Patientinnen mit brusterhaltender Operation (Op) als auch Mastektomie vorgenommen. Dabei konnten bei mastektomierten Patientinnen multivariat die implantatbasierte Rekonstruktion (HR: 2,23;  $p=0,041$ ) und ein Alter  $\geq 45$  Jahre (HR: 2,56;  $p=0,016$ ) als signifikant höheres Risiko für schwere Komplikationen und eine hypofraktioniert verabreichte Radiotherapie mit signifikant geringerem Risiko für jegliche Komplikationen (HR: 0,58;  $p=0,027$ ) ermittelt werden. Nach brusterhaltender Operation ergaben sich keine signifikanten Risikofaktoren für beide klinischen Endpunkte (schwere und jegliche brustassozierte Komplikation).

**Schlussfolgerung der Autoren** Sowohl nach Mastektomie als auch nach brusterhaltender Op mit plastischer Brustsofortrekonstruktion (implantatbasiert oder autolog) erhöht eine adjuvante moderat hypofraktionierte Strahlentherapie das Risiko für brustassozierte Komplikationen nicht, sodass diese alternativ zu einem normofraktionierten Bestrahlungsschema eingesetzt werden kann. Für eine definitive Bestätigung dieser Schlussfolgerung ist jedoch eine Prüfung mithilfe einer prospektiv randomisierten Studie notwendig.

## Kommentar

1. Im Zuge zunehmender technischer Möglichkeiten des plastisch chirurgischen Brustaufbaus mit implantatbasierter als auch autologer Rekonstruktion nach Mastektomie oder organerhaltendem Vorgehen [4] ist die besondere Bedeutung dieser retrospektiven Kohortenstudie, erstmalig ein konventionell fraktioniertes mit einem moderat hypofraktionierten Bestrahlungsschema in ihrem jeweiligen Toxizitätsmuster und Ausprägungsgrad direkt zu vergleichen. Wie auch auf Grundlage bisheriger Erkenntnisse aus vergleichenden prospektiven Studien nach brusterhaltender Operation ohne plastische Rekonstruktion zu erwarten ist [5], konnte nach median 32 Monaten zwischen beiden bestrahlten Gruppen kein signifikanter Unterschied von subakuten/chronischen Nebenwirkungen sowohl nach Mastektomie (jegliche brustassozierte Komplikationen:  $p=0,06$ ; schwere brustassozierte Komplikation:  $p=0,42$ ) als auch nach organerhaltendem Vorgehen (jegliche brustassozierte Komplikation:  $p=0,3$ ) nachgewiesen werden. Die Analyse absoluter Inzidenzraten (%) jeglicher brustassoziierter Komplikationen zu spezifizierten Beobachtungszeitpunkten im Vergleich konvRT/HFRT für Patienten nach Mastektomie (6 Monate: 21,1%/2,8%; 1 Jahr: 30,1%/14,2%; 2 Jahre: 35%/28%) und brusterhaltender Operation (6 Monate: 23,5%/14,9%; 1 Jahr: 23,5%/17,3%; 2 Jahre: 26,6%/21,2%) konnte zu keiner Zeit einen klinischen Nachteil eines moderat hypofraktioniert verabreichten Bestrahlungsschemas abbilden.

Dies zeigte sich auch für schwere Kontrakturen nach Mastektomie, die mit HFRT erst nach 2 Jahren im Ausmaß von 1,4 % beobachtet wurden (konvRT: 9,6 %). Weitere schwere brustassozierte Komplikationen wie Wunddehiszenz oder Wundinfektion wurden ausschließlich nach Mastektomie beschrieben, die letztlich auch durch das chirurgische Manöver und nicht primär durch die Radiotherapie erklärt sind. Die Auswertung ergab keinen Unterschied zwischen Patientinnen, die normo- oder hypofraktioniert bestrahlt wurden (konvRT: 4,8 % vs. HFRT: 4,4 %; n.s.), wohl aber wurden als signifikante Risikofaktoren das Patientenalter von  $\geq 45$  Jahren und auch die implantatbasierte Rekonstruktion ermittelt. Der mutmaßliche Vorteil eines hypofraktionierten Bestrahlungsschemas wurde auch nach multivariater Risikofaktorenanalyse für jegliche brustassozierte Komplikation mit einer HR von 0,58 ( $p=0,027$ ) erkennbar.

2. Als Kritikpunkte für die Dateninterpretation dieser Studie können ihr retrospektives Design, die nicht ausgewogene Verteilung der absoluten Patientenzahlen mit HFRT und konvRT sowie deren zum Teil signifikant unter-



schiedliche Patientencharakteristika ins Treffen geführt werden. Gegenüber konventionell bestrahlten Patientinnen wurde bei moderater Hypofraktionierung signifikant häufiger implantatbasiert rekonstruiert und neoadjuvant chemotherapiert, was als Nachteil hinsichtlich des Auftretens von brustassoziierten Komplikationen gewertet werden könnte. Umgekehrt erhielten Patientinnen mit HFRT seltener einen Oberflächenbolus und somit eine niedrigere Hautbelastung, was hinsichtlich einer Fibroseinduktion vorteilhaft erscheint. Inwieweit diese Faktoren auf das dargestellte Ergebnis klinischen Einfluss nehmen, bleibt letztlich unklar. Weiters wurden Patientinnen mit konventionellem Fraktionierungsschema median länger nachbeobachtet (50,4 Monate) als jene mit hypofraktioniert verabreichter Bestrahlung (25,4 Monate). Eine längere Nachbeobachtung wäre hier, speziell für den hypofraktionierten Arm, von großem Interesse. Etwa 90% der Fibroseentwicklung wurde in einem Zeitintervall von bis zu 3,2 Jahren und davon schwere Fibrosegrade bis 4,4 Jahre nach Bestrahlungsende beschrieben [6, 7]. Sie können letztlich die Entstehung von Kapselkontrakturen und folglich das kosmetische Erscheinungsbild nachhaltig verschlechtern [8].

## Fazit

- Die hypofraktionierte Bestrahlung nach implantatbasierter als auch nach autologer Brustrekonstruktion scheint auf Basis dieser ersten retrospektiven Daten gegenüber einem konventionell verabreichten Schema hinsichtlich des Auftretens von subakuten/chronischen Nebenwirkungen potenziell von Vorteil bzw. zumindest nicht unterlegen zu sein. Diese Beobachtung entspricht den diesbezüglichen klinischen Daten aus prospektiven Studien ohne plastisch rekonstruktiven Brustaufbau [5]. Eine längere Nachbeobachtungszeit speziell des hypofraktionierten Arms würde dieses Ergebnis noch besser objektivieren und unterstreichen.
- Patientinnen im Alter  $\geq 45$  Jahre sowie eine implantatbasierte Sofortrekonstruktion scheinen als Risikofaktoren für schwerer zu wertende brustassoziierte Komplikationen zu gelten. Eine hypofraktionierte Strahlentherapie reduziert das Risiko jeglicher brustassoziierten Komplikationen.
- Die Schlussfolgerungen der Autoren, dass nach plastischer Brustrekonstruktion ein moderat hypofraktionier-

tes Bestrahlungsschema alternativ zu einer konventionellen Bestrahlung angeboten werden kann, sind trotz des retrospektiven Studiendesigns nachvollziehbar. Eine moderate Hypofraktionierung kann daher in dieser Konstellation in Therapieleitlinien als Bestrahlungsoption berücksichtigt werden, zumal mit finalen Ergebnissen aus einer randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie nicht vor 2035 zu rechnen ist (Alliance A221505 [9, 10]).

*Gerd Fastner und Felix Sedlmayer, Salzburg*

**Interessenkonflikt** G. Fastner und F. Sedlmayer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Kim DY, Park E, Heo CY, Jin US, Kim EK, Han W, Shin KH, Kim IA (2021) Hypofractionated versus conventional fractionated radiotherapy for breast cancer in patients with reconstructed breast: Toxicity analysis. *Breast* 55:37–44. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.11.020>
2. Headon H, Kasem A, Mokbel K (2015) Capsular contracture after breast augmentation: an update for clinical practice. *Arch Plast Surg* 42(5):532–543. <https://doi.org/10.5999/aps.2015.42.5.532>
3. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2016 Consensus Document of the International Society of Lymphology (2016). *Lymphology* 49 (4):170–184
4. Lee GK, Shekter CC (2018) Breast reconstruction following breast cancer treatment-2018. *JAMA* 320(12):1277–1278. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12190>
5. Hickey BE, James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Francis DP, See AM (2016) Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 7(7):Cd3860. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003860.pub4>
6. White J, Joiner MC (2006) Toxicity from radiation in breast cancer. *Cancer Treat Res* 128:65–109. [https://doi.org/10.1007/0-387-25354-8\\_5](https://doi.org/10.1007/0-387-25354-8_5)
7. Petersen C, Würschmidt F (2011) Late toxicity of radiotherapy: a problem or a challenge for the radiation oncologist? *Breast Care* 6(5):369–374. <https://doi.org/10.1159/000334220>
8. Jagsi R, Momoh AO, Qi J, Hamill JB, Billig J, Kim HM, Pusic AL, Wilkins EG (2018) Impact of radiotherapy on complications and patient-reported outcomes after breast reconstruction. *JNCIJ* 110(2):157–165. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx148>
9. Khan AJ, Poppe MM, Goyal S, Kokeny KE, Kearney T, Kirstein L, Toppmeyer D, Moore DF, Chen C, Gaffney DK, Haffty BG (2017) Hypofractionated postmastectomy radiation therapy is safe and effective: first results from a prospective phase II trial. *J Clin Oncol* 35(18):2037–2043. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.70.7158>
10. Poppe MM, Yehia ZA, Baker C, Goyal S, Toppmeyer D, Kirstein L, Chen C, Moore DF, Haffty BG, Khan AJ (2020) 5-year update of a multi-institution, prospective phase 2 Hypofractionated post-mastectomy radiation therapy trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 107(4):694–700. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.03.020>



# Morbidität und Letalität einer COVID-19-Erkrankung bei Tumorpatienten: eine gematchte Kohortenstudie

Claudius Söhn<sup>1</sup> · Alexander Bott<sup>1</sup>

Angenommen: 27. April 2021 / Online publiziert: 9. Juni 2021  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

**Hintergrund** SARS-CoV-2 verursacht eine systemische Infektion (COVID-19). Tumorpatienten sind durch ihre Erkrankung und/oder Therapie immungeschwächt, weshalb sich der Verdacht aufdrängt, dass sie für schwere oder gar tödliche Verläufe einer COVID-19-Erkrankung anfälliger sein könnten. Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob sich bei Tumorpatienten im Vergleich zu Patienten ohne Tumorerkrankung bei einer COVID-19-Erkrankung schwerere Verläufe zeigen. Zudem sollten demografische und klinische Parameter als Marker für Morbidität und Letalität unter den Tumorpatienten ermittelt werden.

**Patienten und Methoden** In der retrospektiven Studie wurden die Daten von erwachsenen Patienten mit positivem SARS-CoV-2-Test untersucht, die zwischen 3. März und 15. Mai 2020 in zwei New Yorker Krankenhäusern stationär aufgenommen wurden. Dabei wurden in zwei Gruppen Tumorpatienten zu Patienten ohne Tumorerkrankung im Verhältnis 1:4 gesetzt und bezüglich Alter, Geschlecht und Komorbiditäten gematcht. Mittels Kaplan-Meyer-Kurven und Log-Rank-Test wurden die beiden Kohorten bezüglich Morbidität (Verlegung auf Intensivstation und Intubation) und Letalität verglichen. Unter den Tumorpatienten wurden mittels Cox-Regressions-Modell demografische und klinische Marker für schlechtere Outcomes ermittelt.

**Ergebnisse** Es wurden 585 Corona-positive Patienten eingeschlossen, von denen 117 eine aktive Tumorerkrankung hatten, definiert als entweder aktuell unter tumorspezifischer

Therapie stehend oder unter Überwachung innerhalb der letzten 6 Monate vor Krankenhausaufnahme. Fast die Hälfte der Patienten mit aktiver Tumorerkrankung erhielt aktuell eine tumorspezifische Therapie, und 45 % hatten innerhalb der letzten 90 Tage vor Aufnahme eine zytotoxische oder immunsuppressive Therapie erhalten. Die Symptomatik bei Aufnahme und die Komplikationen während des stationären Aufenthalts waren bei den beiden Kohorten ähnlich. Die Auswertungen zeigten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Morbidität und Letalität ( $P=0,894$ ) zwischen Patienten mit aktiver Tumorerkrankung und Patienten ohne Tumor.

**Schlussfolgerung der Autoren** Tumorpatienten scheinen keine schwereren Verläufe einer COVID-19-Erkrankung zu haben als Patienten ohne aktive Tumorerkrankung. Somit sollten Empfehlungen zur Limitierung tumorspezifischer Therapien aufgrund der COVID-19-Pandemie zurückhaltend bewertet werden.

## Kommentar

Ziel der vorliegenden retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von Brar et al. war es zu prüfen, ob eine Tumorerkrankung und/oder tumorspezifische Therapie einen unabhängigen Risikofaktor bezüglich Morbidität und Letalität einer COVID-19-Erkrankung darstellt. Brar et al. konnten zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der primären Endpunkte feststellen.

Auch eine systematische Übersichtsarbeit mit Metanalyse kam, wenn das Gesamtkollektiv der Tumorpatienten betrachtet wird, zu einem ähnlichen Ergebnis [1]. Nun sind aber Tumorerkrankungen ebenso wie deren Therapien sehr heterogen, und die Ergebnisse für ein Gesamtkollektiv müssen nicht auf alle Subgruppen zutreffen.

Aus der stetig wachsenden Zahl an Studien zu diesem Thema ergeben sich Anhaltspunkte, dass insbesondere Patienten mit hämatologischen Neoplasien, Bronchialkarzino-

**Originalpublikation** Brar G, Pinheiro LC, Shusterman M, Swed B, Reshetnyak E, Soroka O et al (2020) COVID-19 severity and outcomes in patients with cancer: a matched cohort study. *J Clin Oncol* 38(33):3914–3924. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01580>.

✉ Dr. med. univ. Claudius Söhn  
claudius.soehn@klinikum-nuernberg.de

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin 5, Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1, 90419 Nürnberg, Deutschland

men und metastasierten Tumorerkrankungen sowie Patienten mit Lymphozytopenie eine erhöhte Morbidität und Letalität in Bezug auf eine COVID-19-Erkrankung aufweisen [2].

Bronchialkarzinome waren in der Arbeit von Brar et al. stark unterrepräsentiert, daher ist hier keine Aussage zu Morbidität und Letalität möglich. Dagegen konnten andere Arbeiten, die explizit dieses Thema untersuchten, eine deutlich höhere Morbidität und Letalität für dieses Patientenkollektiv feststellen [3, 4]. Hämatologische Erkrankungen sind bezüglich Letalität und Morbidität auch ohne COVID-19-Infektion schwer zu vergleichen, denn die Prognose, aber auch die Intensität der Therapien variiert stark zwischen den unterschiedlichen Entitäten. In mehreren Arbeiten und einer Metaanalyse, die speziell Patienten mit hämatologischen Erkrankungen untersuchten, konnte im Gegensatz zu Brar et al. eine deutlich höhere Mortalität in dieser Patientengruppe festgestellt werden [5–7]. Im Speziellen scheint die Letalität bei Patienten mit myeloischer Leukämie erhöht zu sein. Diese Patienten waren ebenfalls in der Studie von Brar et al. stark unterrepräsentiert.

Des Weiteren muss der Blick auf die Tumortherapie gerichtet werden. Während es einen Anhaltspunkt dafür gibt, dass es unter einer Immuntherapie mit gegen PD-1 bzw. PD-L1 gerichteten Antikörpern nicht zu einem Anstieg der Letalität kommt, ist die Datenlage für Rituximab und myelosuppressive Therapien deutlich heterogener [4]. Auch der zeitliche Zusammenhang zwischen der Verabreichung einer Chemotherapie und einer COVID-19-Erkrankung scheint einen Einfluss zu haben. So konnten zwei systematische Übersichtsarbeiten mit Metaanalyse zeigen, dass Patienten, die eine Chemotherapie innerhalb der letzten 28 Tage vor der COVID-Infektion erhalten hatten, eine höhere Letalität aufwiesen [1, 8].

## Fazit

Obwohl es Hinweise darauf gibt, dass Morbidität und Letalität für die Gesamtheit der Tumorpatienten nicht erhöht sind, muss vor einer Pauschalisierung gewarnt werden.

Neben den allgemeinen Risikofaktoren, wie beispielsweise Alter, Geschlecht und Komorbiditäten, sind bei Tumorpatienten Art und Aktivität der Tumorerkrankung sowie verwendete Substanzen und der Zeitpunkt der Therapie zu berücksichtigen.

Für eine individuelle Risikoabschätzung fehlen Studien sowohl für die einzelnen Tumorentitäten als auch für die verschiedenen Systemtherapien.

Die Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der DGHO fasst in einer praxisnahen Leitlinie die bisherigen Evidenzen zusammen [2].

*Claudius Söhn und Alexander Bott, Nürnberg*

**Interessenkonflikt** C. Söhn und A. Bott geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Wang B, Huang Y (2020) Immunotherapy or other anti-cancer treatments and risk of exacerbation and mortality in cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *OncoImmunology* 9(1):1824646. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1824646>
2. Giesen N, Sprute R, Rührich M, Khodamoradi Y, Mellinghoff SC, Beutel G et al (2020) Evidence-based management of COVID-19 in cancer patients: guideline by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Eur J Cancer* 140:86–104. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.009>
3. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z et al (2020) Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 10(6):783–791. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422>
4. Luo J, Rizvi H, Egger JV, Preeshagul IR, Wolchok JD, Hellmann MD (2020) Impact of PD-1 blockade on severity of COVID-19 in patients with lung cancers. *Cancer Discov* 10(8):1121–1128. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0596>
5. He W, Chen L, Yuan G, Fang Y, Chen W, Wu D et al (2020) COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia* 34(6):1637–1645. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0836-7>
6. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B et al (2020) Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood* 136(25):2881–2892. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008824>
7. Martín-Moro F, Marquet J, Piris M, Michael BM, Sáez AJ, Corona M et al (2020) Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br J Haematol* 190(1):e16–e20. <https://doi.org/10.1111/bjh.16801>
8. Park R, Lee SA, Kim SY, de Melo AC, Kasi A (2021) Association of active oncologic treatment and risk of death in cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of patient data. *Acta Oncol* 60(1):13–19. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1837946>