



# Die Bedeutung der präoperativen Immunhistochemie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinomen – welche Parameter sind entscheidend?

S. Marnitz<sup>1</sup>

Angenommen: 29. September 2021  
© Der/die Autor(en) 2021

**Hintergrund und Fragestellung** Die genomische Klassifikation des Endometriumkarzinoms [2] hat uns vor Augen geführt, dass die Zweiteilung in Typ I und Typ II sowie die klinischen Faktoren wie Myometriuminfiltration, Grading, Lymphangiome (L), Hämangiome (V), Tumorgröße und das Alter der Patientin die Biologie des Tumors nicht ausreichend beschreiben. Das Ergebnis sind insuffiziente Risikostratifizierungen („low risk, intermediate, high intermediate, high risk“), auf deren Basis Therapieentscheidungen für Tausende von Patientinnen getroffen wurden und z.T. auch weiterhin werden. Zahlreiche klinisch bedeutsame Fragestellungen zum Wert der adjuvanten Therapie, wie z.B. perkutane Therapie (EBRT) vs. Brachytherapie (BT); Radiochemotherapie (RCT) vs. Radiotherapie; RCT vs. Chemotherapie+BT etc. [3–12], führten alle zu inkonklusiven Ergebnissen, da die Patientenselektion auf der Basis der oben aufgeführten klassischen Risikoeinteilungen die Biologie der Erkrankung unvollständig beschreibt [13–15]. Statt der klinischen sind nämlich die genomischen Faktoren entscheidend. Die Einteilung in (1) POLE-Mutationen, (2) Tumoren ohne spezielles molekulares Profil („non specific molecular profile“ [NSMP]), (3) die mikrosatelliteninstabilen Tumoren (MSI= „mismatch repair deficiency“ [MMRd]) und (4) die p53-mutierten Tumoren hat eine neue, bisher unbekannte Welt eröffnet.

Folgerichtig machte sich die PORTEC-Gruppe an die Reanalyse ihrer Studienergebnisse, erhob von den in Studien behandelten Patientinnen dieses molekulare Profil und korrelierte es mit dem onkologischen Ergebnis [16]. Dabei zeigte sich, dass POLE-Mutationen zu einem sehr günstigen onkologischen Outcome passen, NSMP- und MSI-Patientinnen eine intermediäre Prognose aufweisen und p53-Patientinnen eine deutlich ungünstigere Gruppe darstellen. Es existieren Schnittmengen mit den klassischen klinischen Prognosefaktoren, aber auch mit vielen Patientinnen, die keiner adjuvanten Therapie bedürft hätten (POLE-Mutationen), und Patientinnen, die p53-Mutationen aufweisen und in der Vergangenheit eher das Risiko einer Untertherapie hatten.

Auf der Basis dieser Daten hat die europäische Leitliniengruppe bereits ihre Risikoeinteilung inklusive der Therapieempfehlungen angepasst [17]. Für die deutsche Leitlinie steht dies noch aus [18]. Da bisher keine Level-I- oder -II-Evidenz vorliegt, sind die logische Konsequenz nun Studien, die das genomische Profil der Patientin zur Entscheidungsgrundlage machen, wie z.B. die laufende PORTEC-4a-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03469674). Die nachfolgend zu kommentierende Arbeit diskutiert, inwieweit zusätzliche immunhistochemische (IHC) Parameter, wie das Adhäsionsmolekül L1CAM und das in die ESGO/ESTRO-Leitlinien aufgenommene p53 sowie „alte Bekannte“ wie der Hormonrezeptorstatus, zu einer weiteren Verfeinerung der Prognosegruppen und somit der Therapieempfehlungen beitragen können.

**Material und Methoden** Die Daten von >760 Patientinnen aus 10 europäischen Kliniken wurden ausgewertet. Das mittlere Follow-up betrug 5,5 Jahre. 71 % der Patientinnen wurden präoperativ als G1/2 diagnostiziert, 89 % wiesen eine endometrioiden Histologie auf.

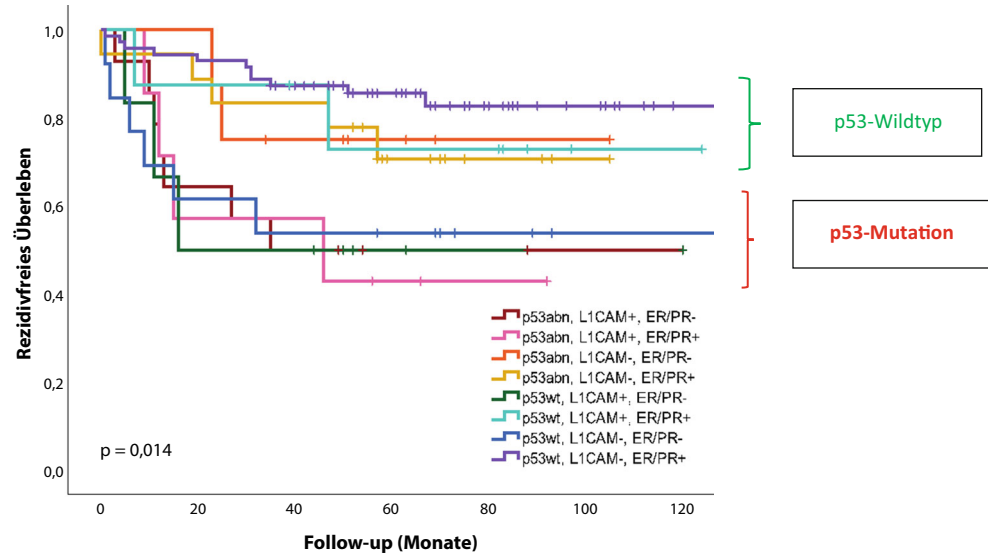
**Ergebnisse** Die präoperative Immunhistochemie zeigte p53<sub>abn</sub>-Befunde bei 112 (14,7 %), L1CAM+ bei 79 (10,4 %) und einen negativen ER/PR-Status bei 151 (20 %) der Pati-

**Originalpublikation** Vrede SW, van Weelden WJ, Visser NCM, Bulten J, van der Putten LJM, van de Vijver K, Santacana M et al (2021) Immunohistochemical biomarkers are prognostic relevant in addition to the ESMO-ESGO-ESTRO risk classification in endometrial cancer [1].

✉ Prof. Dr. med. S. Marnitz  
simone.marnitz-schulze@uk-koeln.de

<sup>1</sup> Klinik für Radioonkologie, Cyberknife und Strahlentherapie, Medizinische Fakultät, Universität zu Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland

**Abb. 1** Rezidivfreies Überleben von Patientinnen mit p53<sub>wt</sub> versus p53<sub>abn</sub> in entsprechenden Kombinationen mit dem Adhäsionsmolekül L1CAM und dem Rezeptorstatus [1]



entinnen. Bei 493 (65 %) Patientinnen war eine Lymphadenektomie erfolgt, 53 Patientinnen (11 %) wiesen Lymphknotenmetastasen auf. Die Indikation zur adjuvanten Therapie wurde bei 347 (46 %) gestellt. Von diesen 112-mal eine VBT, 104-mal eine EBRT und 93-mal eine VBT+EBRT. Eine Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie erhielten 38 bzw. 26 Patientinnen. 102 (13,4 %) der 105 (13,8 %) Patientinnen, die ein Rezidiv entwickelten, starben an der Erkrankung. 12 % der hier untersuchten Patientinnen wiesen immunhistochemisch ein abnormes p53 auf; dies gilt als valider Surrogatparameter zur p53-Mutationsuntersuchung. p53<sub>abn</sub> erwies sich als wichtigster Prognosefaktor.

Die Studie bestätigt, dass p53 eine Schlüsselstellung einnimmt und der wichtigste Diskriminator zwischen guter/intermediärer Prognose (p53-negative Tumoren) und schlechtem Outcome (p53<sub>mut</sub>) ist. Dies ist eindrucksvoll Abb. 1 zu entnehmen. Die zusätzlichen Faktoren wie L1CAM und die guten alten Hormonrezeptoren modulieren lediglich marginal. Dabei beeinflussten L1CAM-Negativität und Hormonrezeptorpositivität das klinische Outcome zum Besseren, L1CAM-Positivität und Hormonrezeptornegativität beeinflussten das Outcome ungünstig.

**Schlussfolgerung der Autoren** Der Einsatz von präoperativen IHC-Biomarkern hat neben der ESMO-ESGO-ESTRO-Risikoklassifizierung und neben dem Lymphknotenstatus eine wichtige prognostische Bedeutung. Für die tägliche klinische Praxis könnte die p53/L1CAM/ER/PR-Expression als Indikator für das chirurgische Staging und die Verfeinerung der selektiven adjuvanten Therapie durch Einordnung in die ESMO-ESGO-ESTRO-Risikoklassifizierung dienen [19].

## Kommentar

Die genomische Einteilung hat zu vier Subgruppen geführt, die eine unterschiedliche Prognose anzeigen und sich bezüglich des Ansprechens z. B. auf Immuntherapie deutlich unterscheiden. Faktoren, wie die bekannten Hormonrezeptoren oder das Adhäsionsmolekül L1CAM, haben einen zusätzlichen Einfluss, aber die wichtigste Unterscheidung bietet p53.

Auch heute kann hier schnell und preiswert schon in jedem Op.-Präparat die Unterscheidung getroffen werden. Die anderen Untersuchungen sind aufwendiger und teurer. An ihnen werden wir in Zukunft aber wohl nicht vorbeikommen, obwohl leider die deutsche Leitlinie aufgrund zeitraubender formaler Prozesse eine der wenigen Leitlinien ist, die hier noch kein Update publiziert haben. Hier sei auf die ESGO/ESMO-Leitlinie [17] verwiesen bzw. auf die NCCN-Leitlinie (Version 3/21; [19]). Die genomische Klassifizierung wird also in Zukunft eine Entscheidungsgrundlage bieten für den Ausschluss einer Hochrisikosituation (p53<sub>wt</sub>) bzw. das Vorliegen einer Hochrisikosituation (p53<sub>mut</sub>). Dies wird aller Voraussicht nach auch eine wichtige Entscheidungshilfe für die Indikation zur Lymphonodektomie sein, den Einsatz der postoperativen perkutanen statt der Brachytherapie und die Indikation zur Chemotherapie klären.

## Fazit

Bei Vorliegen von POLE-Mutationen handelt es sich wahrscheinlich um Patientinnen, die nicht von einer adjuvanten Therapie profitieren. MSI-Patientinnen haben eine intermediäre Prognose, sprechen aber auf Immuntherapien sehr gut

an und die Subgruppe der NSMP-Patientinnen bedarf in Zukunft sicher noch einer verfeinerten Subgruppenanalyse. Klinische Studien werden in den nächsten Jahren zeigen, ob der Weg der genomischen Klassifikation bezüglich Prognose und Therapieentscheid der richtige ist.

Simone Marnitz, Köln

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

**Interessenkonflikt** S. Marnitz 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. Vrede SW, van Weelden WJ, Visser NCM, Bulten J, van der Putten LJM, van de Vijver K, Santacana M, Colas E, Gil-Moreno A, Moiola CP et al (2021) Immunohistochemical biomarkers are prognostic relevant in addition to the ESMO-ESGO-ESTRO risk classification in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 161(3):787–794
2. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R et al (2013) Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497(7447):67–73
3. Sorbe BG, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B (2012) External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma a prospective, randomized study-quality-of-life analysis. *Int J Gynecol Cancer* 22(7):1281–1288
4. Sorbe B, Nordstrom B, Maenpaa J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, Delaloye JF, Frankendal B (2009) Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 19(5):873–878
5. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B (2012) External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma—a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol* 82(3):1249–1255
6. Shaikh T, Churilla TM, Mantia-Smaldone GM, Chu C, Rubin SC, Anderson PR (2016) The role of adjuvant radiation in lymph node positive endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 141(3):434–439
7. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spiratos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA, Gynecologic Oncology Group S (2006) Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24(1):36–44
8. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, Mannel RS, Kim JW, Salani R, DiSilvestro PA et al (2019) Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 37(21):1810–1818
9. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, Moxley KM, Kim YM, Powell MA, O'Malley DM et al (2019) Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 380(24):2317–2326
10. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC et al (2010) Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 375(9717):816–823
11. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, Pras E, van de Poll-Franse LV, van Putten WL et al (2011) Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(4):e631–638
12. de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA, Khaw P, Colombo A et al (2018) Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19(3):295–309
13. Marnitz S, Kohler C, Gharbi N, Kunze S, Jablonska K, Herter J (2018) Evolution of adjuvant treatment in endometrial cancer—no evidence and new questions? *Strahlenther Onkol* 194(11):965–974. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1339-6>
14. Marnitz S, Schomig-Markiefka B (2021) The PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact of molecular classification on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *Strahlenther Onkol* 197(3):266–268
15. Marnitz S, Walter T, Kohler C, Mustea A, Schomig-Markiefka B (2020) The brave new world of endometrial cancer : future implications for adjuvant treatment decisions. *Strahlenther Onkol* 196(11):963–972
16. Wortman BG, Nout RA, Bosse T, Creutzberg CL (2019) Selecting adjuvant treatment for Endometrial carcinoma using molecular risk factors. *Curr Oncol Rep* 21(9):83
17. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A et al (2021) ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 31(1):12–39
18. S3-Leitlinie zur Diagnostik TuNdPmE: Interdisziplinäre s3-Leitlinie. [www.awmf.de](http://www.awmf.de) 2018.
19. National Cancer I Version 03/21. [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_2021](https://www.nccn.org/guidelines/category_2021). Zugegriffen: 01. Okt. 2021



# Die Bedeutung der Strahlentherapie im Kontext immer effektiver werdender Systemtherapien beim metastasierten NSCLC – Hinweise aus einer Rezidivanalyse nach Immuncheckpointinhibitoren

Philipp Schubert<sup>1</sup> · Rainer Fietkau<sup>1</sup> · Markus Hecht<sup>1</sup>

Angenommen: 29. September 2021  
© Der/die Autor(en) 2021

**Hintergrund und Ziele** Die Applikation von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC verlängert das Gesamtüberleben (OS) sowie das progressionsfreie Überleben (PFS) erheblich. Ein dauerhaftes Ansprechen auf die Therapie mit bis zu 5 Jahren ist durchaus möglich. Allerdings kann es bei diesen Langzeitüberlebenden im Verlauf auch wieder zur Progression kommen, da die Tumoren dieser Patienten vermutlich eine Therapieresistenz gegenüber der Immuntherapie entwickeln („acquired resistance“). Dieser Mechanismus ist bereits beim NSCLC nach Tyrosinkinaseinhibitortherapie bekannt und kann möglicherweise auf Patienten unter Immuntherapie übertragen werden. Daher untersuchten Heo et al. in einer retrospektiven Analyse das Progressmuster nach anhaltender Therapieantwort mit dem Ziel, Therapiestrategien nach Progress bei diesen Patienten zu definieren.

**Patienten und Methoden** In dieser retrospektiven Analyse wurden Patienten mit NSCLC unter Anti-PD-1- oder PD-L1-Therapie ausgewertet, insbesondere mit radiologischen Untersuchungen bei Patienten, die länger als 6 Monate auf eine Immuntherapie ansprachen. Zwei unabhängige Radiologen beurteilten diese Untersuchungsergebnisse im Verlauf nach den RECIST-1.1-Kriterien. Zur Einordnung des Progressionsmusters wurden Subgruppen mit intrathorakaler, extrathorakaler und hepatischer Progression gebildet. Das PFS wurde vom Zeitpunkt der Immuntherapieinitiation bis

zum Progress nach RECIST 1.1, Tod oder letzten Kontakt definiert.

**Ergebnisse** 125 Patienten mit anhaltender Therapieantwort von mehr als 6 Monaten wurden gescreent. Hiervon zeigten sich die Karzinome von 63 Patienten progredient. Der Progress wurde als erworbene Resistenz klassifiziert. Die Resistenz entwickelte sich im Mittel nach 10,7 Monaten. Die Mehrzahl der Patienten (52) waren lediglich oligoproredient, d.h. mit 1 (73%) oder 2 (9,5%) progredienten Läsionen. Mehr als 3 Lokalisationen waren lediglich bei 11 Patienten (17,5%) festzustellen. Hauptsächlich waren diese Tumorprogressionen in der Lunge zu finden (60,3%), gefolgt von Lymphknotenmetastasen (49,2%). Hiervon bildeten 20,6% neue Läsionen aus; in der Mehrzahl waren mit 68,3% bereits bestehende Läsionen progredient. Oligoprogradienten Patienten zeigten eine hohe Anzahl (27%) von Progressen isoliert als Lymphknotenmetastasen bei im Übrigen weiteren, stabilen Läsionen. Das mediane OS nach erworbener Resistenz betrug 10,9 Monate. Bei oligoprogradienten Patienten war das mediane Gesamtüberleben mit 18,9 Monaten (95%-CI 10,6–NR) signifikant besser als bei multiprogradienten mit 8,8 Monaten (95%-CI 5,7–NR;  $p=0,04$ ). Die Überlebensrate war zwischen Patienten mit einer Fortführung der Immuntherapie und einer Einleitung einer Chemotherapie nicht unterschiedlich ( $p=0,723$ ). Ebenso ergab sich im medianen OS kein Vorteil für eine Lokalthherapie im Vergleich zur Einleitung einer Chemotherapie oder Fortführung der Immuntherapie (27,4 vs. 23,2 vs. 29,1 Monate;  $p=0,787$ ).

**Schlussfolgerung der Autoren** Nach erworbener Resistenz gegen die Immuntherapie zeigten die meisten Patienten eine Progression im Sinne einer Oligoprogression mit vermehrter Metastasierung in Lymphknoten. Eine Lokalthherapie dieser Lokalisationen mit anschließender Fortführung

**Originalpublikation** Ja Yoon Heo, Shin Hye Yoo, Koungh Jin Suh, Se Hyun Kim et al (2021) Clinical pattern of failure after a durable response to immune check inhibitors in non-small cell lung cancer patients. *Sci Rep* 11:2514. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81666-x>.

✉ Philipp Schubert  
philipp.schubert@uk-erlangen.de

<sup>1</sup> Univ.-Strahlenklinik, Universitätsstraße 27, 91054 Erlangen, Deutschland

der Immuntherapie könnte in solchen Fällen eine wirksame Therapieoption sein.

## Kommentar

Der Einsatz von Immuncheckpointinhibitoren beim NSCLC ist mittlerweile aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Trotz unbestrittener Effektivität hat auch diese Therapie ihre Grenzen. Die vorliegende Analyse greift dieses Problem auf.

Die Frage, wie eine Oligoprogression am besten behandelt wird bzw. sich überhaupt verhindern lässt, war bereits Gegenstand verschiedener, auch prospektiver Erhebungen. Erste Phase-II-Studien weisen darauf hin, dass bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil eine Kombination von System- und Strahlentherapie zu Vorteilen im progressionsfreien und Gesamtüberleben führen kann, verglichen mit einer alleinigen Systemtherapie. Dies trifft nicht nur auf die Kombination mit Chemo-, sondern auch mit der Immuntherapie zu [1, 2].

Das Progressionsmuster in der vorliegenden Analyse zeigte gewisse Charakteristika: Zum einen fiel auf, dass die Mehrzahl der Patienten nach einer anhaltenden Therapieantwort von >6 Monaten an nur wenigen Stellen, konkret an bis zu zwei, progredient war, und zwar in der Mehrzahl an bereits bekannten Lokalisationen. Das hier mehrheitlich festzustellende Oligoprogressionsmuster bietet somit die ideale Grundlage für eine konsequente Lokalthherapie.

Des Weiteren ist festgehalten, dass das Überleben der oligoproredienten Gruppe erwartungsgemäß signifikant länger war im Vergleich mit der systemisch progredienten Gruppe. Der postulierte Mechanismus dahinter könnte sein, dass eine Tumorzelle unter „Kontrolle“ des Immunsystems erst dann in der Lage ist, andere Organsysteme zu befallen, sobald diese bspw. durch Hochregulation von alternativen Immuncheckpoints wie CTLA-4 oder TIM-3 einen neuen Immunphänotyp ausbildet, der das Wirtsimmunsystem umgehen kann [3]. Diese Patienten würden sich gut für die Einleitung einer lokalen Therapie der progredienten Läsionen mit Strahlentherapie eignen, um die neuen Phänotypen zu kontrollieren. In neueren klinischen Analysen zeigten sich signifikante Vorteile bei Bestrahlung aller Läsionen gegenüber der Bestrahlung nur eines Teils der progredienten Läsionen [4]. Wenngleich in der vorliegenden Analyse die lokal bestrahlten Patienten mit Progress kein signifikant längeres Überleben zeigten, muss dieses sicherlich vor dem Hintergrund der niedrigen Patientenzahl in dieser Gruppe ( $n=11$ ) kritisch betrachtet werden, welche es nicht erlaubt, eine entsprechende statistisch sinnvolle Differenzierung der Subgruppen durchzuführen.

Dass die Strahlentherapie auch immunmodulatorische Effekte hat, ist lange bekannt. Veränderungen des Tumormi-

kromilieu, insbesondere des immunogenen Zelltods, und das Freisetzen von Signalmolekülen zur indirekten Aktivierung des Immunsystems, ebenso die direkte Aktivierung von Immunzellen, sind hierbei von Interesse [5]. Im Rahmen dessen ist der isolierte Progress an Lymphknoten zu interpretieren. Hier scheint ein verändertes Tumormikromilieu innerhalb des befallenen Lymphknotens die oben genannten Immun-Escape-Strategien zu begünstigen und zur Entstehung der erworbenen Resistenz auf die Immuntherapie beizutragen.

## Fazit

Das Progressionsmuster bei metastasierten NSCLC-Patienten, die länger als 6 Monate mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren behandelt werden, zeigt hauptsächlich ein Fortschreiten der Erkrankung in bereits vorhandenen Läsionen, und dies mehrheitlich im Sinne einer Oligoprogression. Eine konsequente Lokalthherapie kann selbst in metastasierten Stadien ein wichtiger Pfeiler bei immer effektiver werdenden Systemtherapien bestimmter Tumorerkrankungen sein.

Aus Sicht der Radioonkologie bleiben aber weitere Fragen offen, z. B.: Wann ist der optimale Zeitpunkt für die Bestrahlung, bereits zu Beginn der Immuntherapie oder erst im weiteren Verlauf, also im Falle einer Oligoprogression? Auch die Zahl der zu behandelnden Lokalisationen, die Fraktionierung der Therapie und die Einzeldosis müssen in weiteren Studien noch diskutiert werden.

*Philipp Schubert, Rainer Fietkau, Markus Hecht, Erlangen*

**Interessenkonflikt** P. Schubert, R. Fietkau und M. Hecht 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

- Gomez DR et al (2019) Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-

- small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol* 37(18):1558–1565
2. Bauml JM et al (2019) Pembrolizumab after completion of locally ablative therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer: a phase 2 trial. *JAMA Oncol* 5(9):1283–1290
  3. Friedrich M et al (2019) Tumor-induced escape mechanisms and their association with resistance to checkpoint inhibitor therapy. *Cancer Immunol Immunother* 68(10):1689–1700
  4. Schubert P et al (2020) Prospective evaluation of all-lesion versus single-lesion radiotherapy in combination with PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors. *Front Oncol* 10:576643
  5. Ruckert M et al (2018) Immune modulatory effects of radiotherapy as basis for well-reasoned radioimmunotherapies. *Strahlenther Onkol* 194(6):509–519



## Bridging vor CAR T-Zell-Therapie – eine neue Indikation der Strahlentherapie?

Michael Oertel<sup>1</sup> · Hans Theodor Eich

Angenommen: 29. September 2021  
© Der/die Autor(en) 2021

**Hintergrund** Patient\*Innen mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) erleiden in ca. einem Drittel der Fälle ein Rezidiv oder sind primär therapierefraktär (rezidiert/refraktär, r/r; [1]). Als Salvage-Strategie wird eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation angestrebt, die jedoch nur bei einer Minderheit der Patienten zur Heilung führt [1, 2]. Nach mindestens zwei erfolgten Therapielinien ist in Deutschland eine Behandlung mit chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) zugelassen und ermöglicht eine spezifische, immunologische Tumorantwort [3]. Beim Produkt Axicabtagen Ciloleucel (Axi-cel) werden autologe T-Lymphozyten des Patienten/der Patientin mittels Leukapherese entnommen, ex vivo mit einer lymphomgerichteten Antikörperdomäne gegen CD19 genetisch modifiziert und anschließend reinfundiert [2]. Das Toxizitätsspektrum der CAR-T-Zell-Therapie (CAR-T-ZT) ist divers und umfasst verschiedene Organtoxizitäten und hämatologische sowie immunologische Nebenwirkungen, insbesondere die übermäßige Freisetzung inflammatorischer Zytokine (sog. Zytokin-Freisetzungssyndrom, cytokine release syndrome (CRS); [2, 4]).

Eine konditionierende Therapie („Bridging-Konzept“) zur Lymphozytendepletion mittels Radio- oder Systemtherapie senkt die Krankheitslast und kann die Wirksamkeit der CAR-T-Zellen steigern [2, 4]. Zudem kann so die Zeit zwischen Apherese und Reinfusion der CAR-T-Zellen (i. d. R. mehrere Wochen) überbrückt werden. Allerdings ist offen,

ob hierdurch zusätzliche Toxizitäten auftreten und welchen Stellenwert die Radiotherapie (RT) in dieser Behandlungssituation einnimmt.

**Methode/Patientengut** In einer retrospektiven Kohortenanalyse identifizierten die Kolleg\*Innen am MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas, insgesamt 148 Patient\*Innen mit r/r großzelligem B-Zell-Lymphom und geplanter CAR-T-ZT [5]. Hiervon hatten 78 % der Patient\*Innen ein DLBCL, meist in einem fortgeschrittenen Stadium: 87 % aller Patient\*Innen waren bei Apherese im Stadium Ann-Arbor III/IV. Das mediane Alter betrug 60 Jahre (18–85 Jahre), 28 % der Patient\*Innen waren Frauen. Im Median wurden 3 Therapielinien vor der CAR-T-ZT durchgeführt. Das mediane Follow-up lag bei 11,1 Monaten.

**Ergebnisse** Bei 55 % der Patient\*Innen wurde eine „Bridging-Therapie“ (BT) vorgenommen, entweder als Systemtherapie (ST, 75 %), RT (14 %) oder als kombinierte Therapie (11 %). Die mediane Dosis betrug 35,2 Gy bzw. 35 Gy in der Gruppe der alleinigen Strahlentherapie und der kombinierten Modalität, jeweils mit einer medianen Fraktionsdosis von 2,5 Gy. Die Radiotherapie umfasste bei neun Patient\*Innen alle aktiven Lymphommanifestationen und bei acht Patient\*Innen nur einen Teil der betroffenen Lokalisationen (sog. fokale RT). In der Gruppe der BT gab es signifikant häufiger einen internationalen Prognose-Index (IPI) von  $\geq 3$  ( $p < 0,01$ ), einen Lymphom-Bulk ( $p = 0,01$ ), einen ECOG-Score 2–3 ( $p = 0,01$ ) und eine erhöhte LDH ( $p < 0,01$ ). Nach einer medianen Zeit von 29 bis 29,5 Tagen (BT vs. Non-BT) erhielten 124 Patient\*Innen eine CAR-T-ZT mit Axi-cel. Die 24 Patient\*Innen, die keine CAR-T-Zell-Infusion erhielten (88 % infolge einer Lymphomprogression), erreichten ein progressionsfreies (PFS) und Gesamtüberleben (OS) von 0,7 bzw. 1,3 Monaten. Insgesamt betrug das 1-Jahres-PFS 30 % und das 1-Jahres-OS 56 %. Im Vergleich der Non-BT- und der BT-Gruppe ergab sich, bezogen auf die initiale Patientenzahl,

**Originalpublikation** Pinnix CC, Gunther JR, Dabaja BS et al (2020) Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Advances* 4:2871–2883. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001837>.

✉ Dr. med. Michael Oertel  
Michael.oertel@ukmuenster.de

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster, Deutschland

ein signifikanter Unterschied mit 40 % bzw. 65 % in der Non-BT-Gruppe gegenüber 21 % bzw. 48 % in der BT-Gruppe für das 1-Jahres-PFS bzw. OS ( $p=0,01$  bzw.  $0,05$ ). Für die Patient\*Innen mit erfolgter CAR-T-ZT ergab sich ein 1-Jahres-PFS und OS von 37 % und 64 % ohne signifikante Unterschiede zwischen BT und Non-BT ( $p=0,06$  bzw.  $p=0,22$ ).

Im Vergleich der BT-Modalitäten wiesen die nur bestrahlten Patient\*Innen gegenüber der ST ein längeres PFS (8,9 Monate vs. 4,7 Monate;  $p=0,05$ ) und ein höheres Ansprechen auf (RT: 100 % bzw. 82 % vs. ST: 67 % bzw. 38 % bei ST für die Gesamt- und Komplettansprechrate;  $p=0,03$  bzw.  $p=0,01$ ) auf. Von den Patient\*Innen mit fokaler RT waren 6 progredient oder rezidierten, hiervon drei an Stellen, die bereits initial befallen waren, jedoch nicht bestrahlt wurden. Keine der untersuchten BT resultierte in einer Zunahme der Grad-3-Nebenwirkungen im Hinblick auf das CRS oder neurologische Toxizitäten. Nach CAR-T-ZT verstarben 43 der 124 Patient\*Innen während des Follow-ups (32 lymphombedingt und 11 toxizitätsbedingt).

**Schlussfolgerung der Autoren** Die Bridging-Therapie (BT) scheint in der Leukapheresekohorte aufgrund eines Selektionsbias mit einem verringerten PFS und OS assoziiert zu sein; der Einfluss in der Gruppe der tatsächlich CAR-T-Zell-Therapierten ist unklar. Im Intervall zwischen Leukapherese und CAR-T-ZT ergibt sich eine signifikante lymphombedingte Letalität; bei Progress ist die Prognose infaust. Eine BT mit alleiniger Strahlentherapie erwies sich als sicher und effektiv. Hierbei scheint eine „comprehensive“ RT aller aktiven Lymphomanifestationen mit einer verbesserten Prognose einherzugehen.

## Kommentar

- Der Einsatz einer Radiotherapie als „Bridging-Konzept“ beim r/r-DLBCL erweist sich sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit einer Systemtherapie als effektive Strategie und im Vergleich mit systemtherapeutischen Konzepten als nicht unterlegen. Die RT ermöglicht eine rationale Überbrückung der Zeit zwischen Leukapherese und CAR-T-Zell-Infusion (ca. 4 Wochen).
- Lebensgefährdende Komplikationen nahmen nicht zu, wobei niedrig- und mittelgradige Toxizitäten nicht weiter aufgearbeitet wurden. Dies wäre angesichts der unterschiedlichen bestrahlten Körperregionen auch nicht sinnvoll gewesen. Trotzdem handelt es sich in der Studie um ein vulnerables Patientengut, denn immerhin erreichten 16,2 % der Patient\*Innen die CAR-T-ZT nicht, meist infolge eines letalen Interimprogresses.
- Die Größe des hier dargestellten Patientenkollektivs übersteigt vergleichbare Analysen (12–31 Patient\*Innen

[6, 7]). Jedoch handelt es sich um eine nichtrandomisierte, monozentrische und lediglich retrospektive Auswertung mit den entsprechenden Einschränkungen. Die Gruppe der BT-Patient\*Innen hatte schlechtere prognostische Charakteristika (Bulk, LDH, IPI, ECOG), sodass der initiale Prognoseunterschied in der Intention-to-treat-Analyse nicht überrascht. Dieser besteht jedoch nicht mehr beim Vergleich der Patient\*Innen mit tatsächlich vorgenommener CAR-T-ZT. Entsprechend ist auch das verlängerte PFS in der alleinigen RT-Gruppe kritisch zu diskutieren, da Patient\*Innen in dieser Kohorte gegenüber den anderen BT-Patient\*Innen häufiger ein Ann Arbor-Stadium I/II aufwiesen, im Median eine Therapielinie weniger durchliefen und damit putativ sensibler gegenüber einer erneuten Salvage-Therapie waren.

- Insgesamt bewirkt die Bridging-Strahlentherapie eine hohe lokale Kontrolle bzw. Ansprechrate [5], die sich auch in anderen Untersuchungen nachweisen ließ (80 % [7], 100 % [6]). Eine Rezidivanalyse von 31 r/r-DLBCL-Patient\*Innen demonstrierte korrespondierend hierzu, dass bei 86 % ein „local failure“ nach CAR-T-ZT auftrat [8]. Besonders Stellen mit einem  $SUV_{max} \geq 10$  im PET-CT, einem Durchmesser von  $\geq 5$  cm oder ein extranodaler Befall disponieren für ein Lokalrezidiv, sodass diese für eine lokale RT präferenziell zu adressieren sind [8].
- Vor diesem Hintergrund ist die adäquate Felddefinition zu diskutieren. Die hier vorgestellte Arbeit plädiert für die Inklusion aller Krankheitsmanifestationen, wobei die Fallzahl (9 vs. 8 Patient\*Innen) gering ist. Andere Arbeitsgruppen schlagen eine Involved-site-Radiotherapie [6] oder ein individuelles Vorgehen vor [7].
- Weiterhin bleiben die genaue Dosis und Fraktionierung in dieser Behandlungssituation eine individuelle Entscheidung. Wie in der Literatur [6, 7] besteht auch in dieser Analyse eine Tendenz zur (moderaten) Hypofraktionierung mit medianen Dosierungen von 20 bis 37,5 Gy. Diese ergeben sich aus der Notwendigkeit einer raschen Komplettierung der BT vor CAR-T-ZT. Ob hierdurch zusätzlich eine Immunmodulation oder Auslösung eines abskopalen Effekts induziert wird, bleibt offen. Entsprechende Dosiskonzepte werden auch durch die International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) empfohlen: 30 Gy à 3 Gy [9]. An unserem eigenen hämatoonkologischen Zentrum haben sich 36 Gy à 3 Gy ED etabliert, deren erhöhte biologische Wirksamkeit der Aggressivität der refraktären Erkrankung Rechnung trägt ( $\alpha/\beta = 3$  Gy  $EQD_2 = 43,2$  Gy;  $\alpha/\beta = 10$  Gy  $EQD_2 = 39,0$  Gy) in Analogie zu den Empfehlungen der ILROG für nicht transplantierbare r/r-DLBCL (45–55 Gy in Normofraktionierung; [10]).



## Fazit

Die dargestellte Arbeit weist auf eine mögliche neue Indikation der Radiotherapie in der Behandlung rezidivierender oder refraktärer DLBCL-Patienten hin. Der Einsatz der Bestrahlung als „Bridging-Konzept“ erscheint praktikabel und war nicht mit relevanter Toxizität verbunden.

Die präzisere Definition des Stellenwerts der Radiotherapie sowie deren geeignete Zielvolumina und Dosierungen müssen in künftigen Studien evaluiert werden.

*Michael Oertel und Hans Theodor Eich, Münster*

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

**Interessenkonflikt** M. Oertel und H.T. Eich 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. Friedberg JW (2011) Relapsed/refractory diffuse large B-cell Lymphoma. *Hematology*. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.498>
2. Roberts ZJ, Better M, Bot A et al (2018) Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. *Leuk Lymphoma* 59:1785–1796. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1387905>
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2020) Versorgung mit CAR-T-Zellen in Deutschland. <https://www.dgho.de/aktuelles/presse/pressemeldungen/versorgung-mit-car-t-zellen-in-deutschland>. Zugegriffen: 15. Aug. 2021
4. Brudno JN, Kochenderfer JN (2019) Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* 34:45–55. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.002>
5. Pinnix CC, Gunther JR, Dabaja BS et al (2020) Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 4:2871–2883. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001837>
6. Sim AJ, Jain MD, Figura NB et al (2019) Radiation therapy as a bridging strategy for CAR T cell therapy with axicabtagene ciloleucel in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol* 105:1012–1021. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.05.065>
7. Wright CM, LaRiviere MJ, Baron JA et al (2020) Bridging radiation therapy before commercial chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed or refractory aggressive B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol* 108:178–188. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.05.014>
8. Figura NB, Robinson TJ, Sim AJ et al (2021) Patterns and predictors of failure in recurrent or refractory large B-cell lymphomas following chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.06.038>
9. Yahalom J, Dabaja BS, Ricardi U et al (2020) ILROG emergency guidelines for radiation therapy of hematological malignancies during the COVID-19 pandemic. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006028>
10. Ng AK, Yahalom J, Goda JS et al (2018) Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100:652–669. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.005>