



# Verschlechterung der Lebensqualität von Patienten mit Morbus Hodgkin in den folgenden 5 Jahren nach abgeschlossener Therapie: Langzeitdaten aus den Studien HD13, HD14 und HD15

Dirk Vordermark<sup>1</sup>

Angenommen: 8. Februar 2021 / Online publiziert: 22. März 2021  
© Der/die Autor(en) 2021

**Hintergrund** Der stadien- und risikoadaptierte Einsatz multimodaler Therapiekonzepte erzielt beim Morbus Hodgkin bekanntermaßen hohe Heilungsraten. Die Langzeitüberlebenden sind jedoch in vielen Bereichen ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Dies beinhaltet spezifische Symptomkomplexe wie Fatigue, aber auch Probleme bei der sozialen und beruflichen Integration der häufig bei Therapie noch sehr jungen und somit im Langzeitverlauf immer noch jungen Patienten. Die Therapieoptimierungsstudien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG) zielten auf eine Verbesserung des Profils zwischen onkologischer Tumorkontrolle (z. B. gemessen als progressionsfreies Überleben) und Spätfolgen der Therapie ab, z. B. durch Weiterentwicklung der Chemotherapiekonzepte und Modifikation der Strahlentherapie bezüglich Zielvolumen und Dosierung, teilweise auch durch einen Verzicht auf die Radiotherapie. Aktuell wurde nun ein sehr umfangreicher Datensatz zur Lebensqualität im Langzeitverlauf bis fünf Jahre nach Therapieende aus den Studien HD13, HD14 und HD15 publiziert, der eine differenzierte Betrachtung der Entwicklung definierter Bereiche der Lebensqualität wie auch die Identifikation von Risikofaktoren einschließlich des Zusammenhangs mit einzelnen Therapiekonzepten erlaubt.

**Patienten und Methoden** Berichtet werden die Daten von 4215 Patienten aus der Studiengeneration HD13 bis HD15 der DHSG mit Beantwortung des Lebensqualitätsfragebogens zu mindestens einem Zeitpunkt. Eingeschlossen wurden Patienten der Altersgruppe von 18 bis 60 Jahren (bei Therapie), unabhängig vom Remissionsstatus. Die Studie HD13 verglich in der Gruppe der günstigen Frühstadien (Ann Arbor I oder II, ohne Risikofaktoren) vier Arme der Chemotherapie (ABVD, AVD, ABV, AV; die zwei letztgenannten wurden frühzeitig geschlossen). Alle Patienten erhielten eine Involved-field-Radiotherapie mit 30 Gy [1]. Für den Arm ABVD wurde ein progressionsfreies 5-Jahres-Überleben von 93 % erreicht, die anderen Arme waren schlechter. Die Studie HD14 untersuchte in der Gruppe der ungünstigen Frühstadien (I bis II mit definierten Risikofaktoren) die Chemotherapie mit 4 Zyklen ABVD im Vergleich zu 2 Zyklen ABVD+2 Zyklen eskaliertem BEACOPP. Auch hier erhielten alle Patienten eine Involved-field-Radiotherapie mit 30 Gy [2]. Das progressionsfreie Überleben war mit 95 % signifikant besser nach 2×ABVD+2×BEACOPP. In HD15 wurden drei Varianten von BEACOPP bei Patienten mit Stadien IIB (mit mediastinalem Bulk) bis IV verglichen. Die Strahlentherapie erfolgte in allen Armen nur auf PET-positive Reste >2,5 cm nach Chemotherapie mit 30 Gy, dies betraf lediglich 11 % der Patienten [3]. Der Arm mit 6 Zyklen BEACOPP-eskaliert erreichte das beste progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren mit 90 %.

Für die aktuell präsentierte Analyse der Lebensqualität wurde der etablierte und validierte Fragebogen European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ C30) verwendet. Die Befragung erfolgte zu Therapiebeginn, nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie, am Ende der Erstlinienbehandlung (Chemotherapie ± Radiotherapie) und dann zu den Nachsorgezeitpunkten bis fünf Jahre nach Therapie. Fünf Funktionsbereiche und neun Symptombereiche

**Originalpublikation** Kreissl S, Müller H, Goergen H, Meissner J, Topp M, Sökler M, Markova J, Bernhard J, Greil R, von Tresckow B, Behringer K, Rüffer JU, Flechtner HH, Möstl M, Fuchs M, Engert A, Diehl V, Borchmann P (2020) Health-Related Quality of Life in Patients With Hodgkin Lymphoma: A Longitudinal Analysis of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 38 (25):2839–2848. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03160>. Epub 2020 Jun 23.

✉ Prof. Dr. med. Dirk Vordermark  
dvordermark@outlook.de

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Halle/Saale, Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle/Saale, Deutschland

wurden ausgewertet und mit den alters- und geschlechtsadjustierten Werten der deutschen Normalbevölkerung verglichen. Unterschiede von mindestens 10 Punkten (auf der Skala von 0 bis 100) wurden gemäß der üblichen Kriterien als klinisch relevant bewertet.

**Ergebnisse** Die Rücklaufquoten lagen zu Therapiebeginn bei etwa 80 %, im zweiten Jahr nach Therapie bei etwa 65 % und im fünften Jahr bei knapp 40 %. Starke Selektionseffekte (z. B. Überrepräsentation der Patienten mit weniger Belastung) konnten ausgeschlossen werden. Bei Diagnosestellung wurden in allen Stadiengruppen und Studien (am ausgeprägtesten in höheren Stadien/HD15) starke Belastungen in den Bereichen der emotionalen und sozialen Funktion und bei den Symptomen Fatigue, Schlafstörung und finanzielle Problemen gesehen. Symptome wie Dyspnoe und Appetitverlust waren nur in der mittleren und höheren Stadiengruppe (HD14, HD15) auffällig. Unter der Chemotherapie trat in den meisten Bereichen eine weitere Verschlechterung auf, am dramatischsten in der von den Autoren als „Triade“ bezeichneten Gruppe Fatigue, Rollenfunktion und soziale Funktion.

Im ersten Jahr nach Therapieende und teilweise auch noch bei längerer Nachbeobachtung traten signifikante Erholungen in allen Bereichen auf bis auf die körperliche Funktion. Im betrachteten 5-Jahres-Zeitraum verblieb hier eine deutlich schlechtere Lebensqualität (mit einem klinisch relevanten Delta von 14 bis 22) in allen Funktionsskalen (kognitiv, emotional, sozial), ebenso bei den Symptomen Fatigue, Dyspnoe, Schlafstörung und finanzielle Probleme. Innerhalb der einzelnen Studien konnten keine Unterschiede in der Lebensqualität zwischen den einzelnen Therapiearmen mit unterschiedlichen Chemotherapiekonzepten detektiert werden.

Schlussfolgerungen der Autoren: Bei Langzeitüberlebenden nach Therapie eines Hodgkin-Lymphoms fällt eine umfangreiche und persistierende Verschlechterung der Lebensqualität auf, die weitgehend unabhängig vom gewählten Chemotherapiekonzept ist.

## Kommentar

Der Begriff der Lebensqualität ist in der Onkologie zunehmend aus der Mode gekommen und wird in den letzten Jahren vor allem durch das „patient-reported outcome“ (PRO) und dessen elektronische Messung ersetzt. Deren Berücksichtigung im Behandlungsablauf kann die Überlebensprognose der Patienten verbessern [4]. Beiden Konzepten ist gemein, dass die von den Patienten gemachten Angaben (in Papierform oder elektronisch auf einem Smartphone oder Tablet-PC) bei Verwendung validierter Fragebögen ohne ei-

ne weitere Zwischenbewertung durch medizinisches Personal in aussagekräftige Scores übersetzt werden.

Die Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität („health-related quality of life“ [HRQOL]) wird dadurch erschwert, dass sie multidimensional ist, also nicht durch einen, sondern durch eine Gruppe von Scores beschrieben wird. Das führt dazu, dass in der (radio-)onkologischen Literatur Lebensqualitätsstudien oft schwer lesbar sind, da unübersichtliche Tabellen generiert werden und durch multiples Testen „immer irgendetwas signifikant“ ist.

Die Situation der Langzeitüberlebenden nach Therapie des Hodgkin-Lymphoms steht schon lange im Fokus. Denn die Patienten sind überwiegend jung, die Therapien intensiv und die Heilungsraten hoch. Relevante Spätfolgen der Chemotherapie oder der Strahlentherapie wie Zweittumoren oder Kardiotoxizität können nach Jahren bis Jahrzehnten auftreten [5]. Eine Deeskalation der Therapie mit Absenkung der Spätfolgenrisiken bei Erhalt der onkologischen Therapieeffektivität steht deshalb im Fokus der Studienaktivitäten in den jetzt betrachteten erwachsenen Kollektiven. Im pädiatrischen Bereich wird noch stärker sogar die Inkaufnahme einer erhöhten frühen Rezidivrate (bei bestehender Salvage-Option) als akzeptabler Preis für vermiedene Spätfolgen diskutiert [6].

Die vorliegende Arbeit ist zunächst von der Methodik der Auswertung und Ergebnisdarstellung ein Meilenstein. Im Mittelpunkt steht der klinisch relevante Effekt, also das Ausmaß der Abweichung vom Mittelwert der Normalbevölkerung. Dieser wird – trotz der großen Datenmenge – stratifiziert nach Studie, Symptomatik und Zeitpunkt (sowie im Appendix nach Altersgruppe) anschaulich in farbcodierten Heatmaps dargestellt, die für den Strahlentherapeuten intuitiv sind und die „Hot Spots“ der Probleme schnell erkennbar machen.

Die Erkenntnis, dass die Patienten sich von den extremen Belastungen der Therapie zwar partiell erholen, aber in fast keinem Bereich in den ersten fünf Jahren wieder in die Nähe der Normalwerte kommen, ist nicht überraschend. Diese Patienten bedürfen einer Langzeitnachsorge und einige neue Strukturen der letzten Jahre, z. B. die Children-adolescent-young-adult(CAYA)-Einheiten an den Kliniken oder Unterstützungsangebote für junge Erwachsene der Landeskrebsgesellschaften, unterstützen diese Patientengruppe.

Da die Therapieintensität in allen Stadiengruppen auf einen ähnlichen Zielwert titriert wurde (progressionsfreies Überleben 90–95 %), erhalten die Patienten, die aufgrund der Tumorausdehnung schon bei Diagnose die stärkste Einschränkung der Lebensqualität hatten, auch die intensivste Therapie mit den höchsten weiteren Belastungen. Dass innerhalb der einzelnen Studiengenerationen der jeweils beste Studienarm nicht zu einem anderen Lebensqualitätsprofil führte als der jeweilige Vergleichsarm, ist erfreulich, denn

dieser Befund bestätigt, dass ein früher Vorteil in onkologischen Outcomes nicht mit späteren Belastungen der Lebensqualität erkauft wurde.

Leider ermöglicht die aktuelle Studie keine Betrachtung der oft kontrovers diskutierten Frage, welchen Beitrag in der Behandlung des Hodgkin-Lymphoms die Chemotherapie bzw. die Strahlentherapie zu den Spätfolgen und den Veränderungen der Lebensqualität leistet, denn in keiner der inkludierten Studien wurde bezüglich des Einsatzes der Strahlentherapie randomisiert. Hier werden erst Lebensqualitätsdaten der darauf folgenden Studiengeneration interessante Einblicke liefern. Bisherige Studien zur Lebensqualität von Patienten mit Hodgkin-Lymphomen lassen jedenfalls keinen deutlichen Effekt der einzelnen Therapie-modalitäten ausmachen (Übersicht in [7]).

Wir wissen jedoch aus Langzeitdaten, dass auch die alleinige Strahlentherapie des Morbus Hodgkin (wenngleich mit höheren Dosen, größeren Zielvolumina und heute obsoleten Techniken) klinisch relevante Auswirkungen auf die Lebensqualität haben kann [8]. Inwiefern die heute im adulten oder pädiatrischen Bereich eingesetzten Strahlentherapieverfahren (z. B. 20 Gy mit Involved-node- oder Involved-site-Konzept) einen detektierbaren Einfluss auf die Lebensqualität haben, wird zukünftig von großem Interesse sein.

## Fazit

Erwachsene Patienten mit Hodgkin-Lymphom, die mit einer Kombination aus Chemotherapie und Involved-field-Strahlentherapie behandelt wurden, weisen bis zu fünf Jahre nach Therapieabschluss erhebliche Einschränkungen in den meisten Bereichen der Lebensqualität auf. Die Daten verdeutlichen den Unterstützungsbedarf dieser Gruppe von Langzeitüberlebenden. Welchen Einfluss die in den letzten zwei Jahrzehnten etablierten Modifikationen der Strahlentherapieverfahren beim Morbus Hodgkin auf Spätfolgen und Lebensqualität haben, ist aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns aus diesen Daten noch nicht zu entnehmen.

*Dirk Vordermark, Halle/Saale*

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

**Interessenkonflikt** D. Vordermark 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

- Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, Sasse S, Fuchs M, Topp MS, Soekler M, Mathas S, Meissner J, Wilhelm M, Koch P, Lindemann HW, Schalk E, Semrau R, Kriz J, Vieler T, Bentz M, Lange E, Mahlberg R, Hassler A, Vogelhuber M, Hahn D, Mezger J, Krause SW, Skoetz N, Böll B, von Tresckow B, Diehl V, Hallek M, Borchmann P, Stein H, Eich H, Engert A, German Hodgkin Study Group Swiss Group for Clinical Cancer Research (2015) Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 385(9976):1418–1427
- von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, Kral Z, Greil R, Topp MS, Meissner J, Zijlstra JM, Soekler M, Stein H, Eich HT, Mueller RP, Diehl V, Borchmann P, Engert A (2012) Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 30(9):907–913
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, Zijlstra J, Král Z, Fuchs M, Hallek M, Kanz L, Döhner H, Dörken B, Engel N, Topp M, Klutmann S, Amthauer H, Bockisch A, Kluge R, Kratochwil C, Schober O, Greil R, Andreesen R, Kneba M, Pfreundschuh M, Stein H, Eich HT, Müller RP, Dietlein M, Borchmann P, Diehl V, German Hodgkin Study Group Swiss Group for Clinical Cancer Research (2012) Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 379(9828):1791–1799
- Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, Schrag D (2017) Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 318(2):197–198
- Machann W, Beer M, Breunig M, Störk S, Angermann C, Seufert I, Schwab F, Kölbl O, Flentje M, Vordermark D (2011) Cardiac magnetic resonance imaging findings in 20-year survivors of mediastinal radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79(4):1117–1123
- Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, Stiefel M, Winkler M, Vilser C, Dieckmann K, Karlén J, Bergsträsser E, Fosså A, Mann G, Hummel M, Klapper W, Stein H, Vordermark D, Kluge R, Körholz D (2010) Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 28(23):3680–3686
- Linendoll N, Saunders T, Burns R, Nyce JD, Wendell KB, Evens AM, Parsons SK (2016) Health-related quality of life in Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 14(1):114
- Norum J, Wist EA (1996) Quality of life in survivors of Hodgkin's disease. *Qual Life Res* 5(3):367–374



# Ist *Aloe vera* zur Prävention und Therapie der akuten radiogenen Proktitis geeignet?

Thomas Herrmann<sup>1</sup>

Angenommen: 8. Februar 2021 / Online publiziert: 4. März 2021  
© Der/die Autor(en) 2021

**Hintergrund** Die akute radiogene Proktitis stellt eine für die Patienten unangenehme Begleiterscheinung einer Strahlentherapie im Beckenbereich dar. Sicher sind zu ihrer Behandlung intrarektal applizierte Salben und Gels auch bei geringer Symptomatik oftmals genutzt und wohl auch nützlich. Die hier zu kommentierende doppelblind und randomisiert durchgeführte Studie sollte bei Patienten mit Beckenbestrahlungen die Frage beantworten, ob eine von den Patienten selbst mittels Rektumapplikator zweimal täglich intrarektal verabreichte Creme mit *Aloe-vera*-Anteilen von ca. 3 % eine stärkere Wirkung entfaltet bei der Linderung der akuten Proktitis als die Salbengrundlage allein ohne Wirkstoff.

**Patienten und Methodik** Bei insgesamt 42 Patienten (19 Verum versus 23 Placebo), die im Beckenbereich bestrahlt wurden (41–72 Gy über 6,5–7 Wochen bei Fraktionsdosen von 1,8 bis 2,0 Gy), wurden wöchentliche ärztliche Kontrollen durchgeführt. Dabei wurde anhand des Salbenverbrauchs die Zuverlässigkeit geprüft, mit der der Patient die intrarektalen Applikationen durchgeführt hatte, und der Patient hinsichtlich der Symptome einer Proktitis befragt. Als primäre Endpunkte dienten rektaler/abdominaler Schmerz, rektale Blutungen, Stuhlinkontinenz und imperativer Stuhldrang. Entsprechend wurden die Nebenwirkungen der Bestrahlung mit einer Skala von 0 bis 4 (schwere Störung) eingeteilt. Darüber hinaus wurden als sekundäre Endpunkte die RTOG-Kriterien für akute Toxizität sowie

die Lebensqualitätsdaten mit entsprechenden Fragebögen erfasst.

Die Bestrahlungen wurden CT-geplant und das Rektum mit einem angepassten Block ausgeblendet. Neben Patienten mit Prostatakarzinomen wurden auch solche mit Harnblasen- und Zervixkarzinomen (ohne Angabe der jeweiligen Anzahl) in die Studie aufgenommen. Eine tabellarische Zusammenstellung dokumentiert in beiden Studienarmen eine vergleichbare Verteilung von Alter (61–63 Jahre), Geschlecht, Tumordosis, zusätzlichen Medikamenteneinnahmen und Komorbiditäten, z. B. Diabetes.

**Ergebnisse** 65,2 % der Patienten im Placeboarm zeigten verschiedene Grade einer Proktitis. Im *Aloe*-Arm konnte diese Nebenwirkung nur bei 5 % der Patienten nachgewiesen werden. Mit Ausnahme von rektalen Schmerzen, Zystitis und Verstopfung zeigte sich bei allen sonstigen Nebenwirkungen eine sehr überzeugende Wirkung des Verumpräparats. Statistisch waren rektale Blutung, Diarrhö, imperativer Stuhldrang signifikant in der Verumgruppe verringert und damit auch die Lebensqualität bei diesen Patienten verbessert. Während die Symptome in der Verumgruppe über die gesamte Bestrahlungszeit nahezu konstant auf niedrigem Niveau blieben, nahmen sie in der Placebogruppe von Woche zu Woche zu. Bei einer biostatistischen Analyse aller untersuchten Parameter gab es neben den oben genannten Symptomen auch in den RTOG-Kriterien eine signifikante Verringerung der Nebenwirkungen. Allerdings verbesserten sich die pauschalen Angaben zu rektalem Schmerz, Proktitis allgemein und Zystitis nicht statistisch signifikant. Auch Entzündungszeichen (CRP) waren im *Aloe*-Arm geringer ausgeprägt.

Eine grafische Darstellung der Symptome zeigt über den sechswöchigen Bestrahlungsverlauf, dass alle Symptome auf dem von den Autoren gewählten Scoring-System mit den Graden 1–4 nur Veränderungen zwischen 0 und 1,4 aufwiesen. Auffällig ist dabei, dass in der *Aloe*-Gruppe die klinischen Symptome nie den Wert 0,2 überschritten bzw.

---

**Originalpublikation** Sahebnaasagh A, Ghasemi A, Akbari J, Alipour A et al (2020) Prevention of acute radiation-induced proctitis by *Aloe vera*: a prospective randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial in pelvic cancer patients. *BMC Complem Med Ther* 20:146. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02935-2>.

---

✉ Prof. Dr. med. Thomas Herrmann  
th.herrmann@macbay.de

<sup>1</sup> TU Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland

bei den rektalen Schmerzen bereits nach der Hälfte der Bestrahlungsserie von 0,5 auf 0,2 zurückgingen.

**Schlussfolgerungen der Autoren** Die Autoren beurteilen die Ergebnisse ihrer Untersuchung als beweisend dafür, dass *Aloe vera* die Symptome der strahleninduzierten Proktitis, besonders die Diarrhö, Blutungen und imperativen Stuhldrang, so überzeugend verbessert, dass sich dieses Naturprodukt zur Prävention der radiogenen Proktitis empfiehlt.

## Kommentar

Die akute radiogene Proktitis stellt eine für den Patienten unangenehme Begleiterscheinung einer Strahlentherapie im Beckenbereich dar. Deshalb werden seit Jahren intensive planerische Bemühungen durchgeführt, um bei den Bestrahlungen die Rektumschleimhaut nur mit einer möglichst niedrigen Dosis zu belasten.

Das von den Autoren gewählte Scoring-System lehnt sich an das 4-stufige System der RTOG-Kriterien [1] an, ohne jedoch auf die dort gemachten – auch klinisch beim Patienten leichter ermittelbaren – Symptome, wie beispielsweise Diarrhöfrequenz, abzustellen. Auf die besondere Schwierigkeit, zwischen radiogenen Veränderungen im Rektumbereich und im unteren Intestinum anhand der Stuhlfrequenzen nach Beckenbestrahlungen zu unterscheiden, wird bei allen Autoren, die sich mit der Skalierung dieser Veränderung beschäftigen, hingewiesen [2].

Bei den modernen strahlentherapeutischen Behandlungsverfahren [7] werden für die akute Proktitis der Grade 1 und 2 nach den CTC-Kriterien für Nebenwirkungen ca. 30 % angegeben. Die hier von den Autoren in der Einleitung ihres Artikels angegebene Häufigkeit von bis zu 75 % entspricht somit sicher nicht den heute in der modernen Strahlentherapie beobachteten Frequenzen. In der Arbeit von Barelkowski et al. [7] sind beispielsweise während der akuten Behandlungsperiode auch rektale Blutungen mit nur 6,8 % (bei 6 von 88 Patienten) angegeben.

Sicher ist die Verwendung von intrarektal applizierten Salben und Gels zur Behandlung der akuten Proktitis auch bei geringer Symptomatik nützlich. Allerdings kann es, sofern das, wie in der Studie beschrieben, dem ungeübten Patienten überlassen wird, im Handling mit dem Applikator bei zweimal täglicher Anwendung auch zu Mikrotraumen an der vulnerablen Rektumschleimhaut kommen, die dann Blutungen auslösen können. Offensichtlich ist aber bei der hier zu kommentierenden Arbeitsgruppe sowohl die Applikation von Verum als auch von Placebo bei den untersuchten Patienten erfolgreich, also unproblematisch gewesen. Insgesamt wurde nämlich nur eine geringe Symptommhäufigkeit beschrieben. Auf der von den Autoren ge-

wählten Skalierung von 1 bis 4 zeigten die Patienten in der Placebogruppe maximal Symptome von 1,4 (Diarrhö), 1,0 (rektale Schmerzen) und 0,8 (imperativer Stuhldrang). Und die Blutungsneigung nahm während der sechswöchigen Bestrahlungsserie nur auf den Wert 0,4 zu. Hier könnte die möglicherweise unprofessionelle Verwendung des Rektalapplikators durch die Patienten die radiogenen Nebenwirkungen überlagert haben. Rektale Blutungen sind in der klinischen Praxis darüber hinaus eher Ausdruck einer späten als einer frühen Strahlennebenwirkung [3].

Die Aussagekraft der hier kommentierten Studie ist darüber hinaus erheblich eingeschränkt: erstens angesichts der geringen Patientenzahl in beiden Gruppen, zweitens wegen der nicht gut gewählten Spreizung des individuellen Scoring-Systems zur Erfassung der Symptome der radiogenen Proktitis und drittens wegen der ungenügend beschriebenen strahlentherapeutischen Technik. So sind wichtige Schlussfolgerungen bezogen auf die tatsächlich applizierte Dosis am Rektum nicht möglich.

Schließlich ist grundsätzlich die Anwendung des Naturprodukts *Aloe vera* bei der hier gewählten Indikation zu hinterfragen. Es gibt eine Vielzahl von Berichten, dass *Aloe* eine entzündungshemmende Wirkung besonders auf der Haut und dabei wiederum besonders bei Brandwunden entfalten kann. Neben der Anwendung von *Aloe* in sogenannten Nahrungsergänzungsmitteln werden Auszüge der Blätter der *Aloe vera* (Synonym: *Aloe barbadensis*) sowohl in Salben und Gels als auch wegen ihrer laxierenden Wirkung in sog. Gesundheitspflegemitteln angewandt. Für die orale Anwendung als Laxans werden als Gegenanzeige [4] neben Darmverschluss auch akut-entzündliche Erkrankungen des Darms angegeben. Dabei gelten die vom Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bereits 1996 veröffentlichten Anwendungsbeschränkungen [5]: „Aus Untersuchungen an Zellkulturen, Tierversuchen, sowie der o.g. epidemiologischen Studie ergibt sich der begründete Verdacht, dass die in o.a. Arzneimitteln enthaltenen Anthranoid-Wirkstoffe genotoxisch und tumorigen wirken könnten. Es gilt also, die Patienten vor diesen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu schützen, die bei länger dauernder Anwendung und/oder hochdosiertem Mehrfachgebrauch auftreten können. Bei oraler Gabe ist deshalb die Anwendung auf 1–2 Wochen zu beschränken.“

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) kommt 2017 in seinem ausführlichen Bericht [4] zusammenfassend zu der Schlussfolgerung: „Das BfR weist darauf hin, dass die IARC (Internationale Agentur für Krebsforschung) einen Extrakt aus ganzen Blättern von *Aloe barbadensis* (Synonym: *Aloe vera*) mit Bezug auf den Einsatz in Lebensmitteln (einschließlich Nahrungs-Ergänzungsmitteln), kosmetischen Mitteln und als Laxans in Arzneimitteln bewertet hat. Es erfolgte eine Einstufung des Extraktes als ‚möglicherweise krebserregend beim Menschen‘ (Katego-

rie 2B, possibly carcinogenic to humans).“ Auch wenn in der hier kommentierten Studie *Aloe vera* in der Salbe in relativ niedriger Konzentration eingesetzt wird, ist doch u. a. durch die bei Bestrahlung vulnerable Rektumschleimhaut mit veränderten Resorptionsverhältnissen [6] eine unüberblickbare Aufnahme des Wirkstoffs nicht auszuschließen, zumal bei einer Bestrahlungsserie eine Anwendung auch über die empfohlenen zwei Wochen hinaus erfolgen müsste.

## Fazit

Zur Reduzierung der radiogenen Proktitis empfiehlt sich eine optimale Bestrahlungsplanung und -durchführung mit möglichst niedrigen Dosen an der Rektumschleimhaut und u. U. die Anwendung der in der klinischen Praxis seit Jahren bewährten Medikamente und Diäten. Meist lassen sich dadurch die Symptome der Patienten erfolgreich behandeln und verbessern.

Von einer Verwendung *Aloe*-haltiger, intrarektal zu applizierender Salben und Gels zur Prävention einer Proktitis ist angesichts der vorliegenden Literatur und der Empfehlungen des Bundesamts für Arzneimittel und Medizinprodukte abzuraten.

*Thomas Herrmann, Dresden*

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

**Interessenkonflikt** T. Herrmann 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. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, Gonzales-Gonzales D, Horiot JC, Bolla M, Bartelink H (1995) EORTC Late Effects Working Group Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother Oncol* 35:11–15
2. Rubin Ph, Constine L, Fajardo L, Phillips Th, Wasserman T (1995) RTOG/EORTC SOMA Scales. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 32: Supplement
3. Olsson CE, Jackson A, Deasy JO, Thor M (2018) A systematic post Quantec review of tolerance doses for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 102:1524–1532
4. Bundesamt für Risikobewertung (2017) Stellungnahme Nr. 032/2017: Nahrungsergänzungsmittel mit anthranoidhaltigen Aloe-Ganzblattzubereitungen bergen gesundheitliche Risiken. [http://www.bfr.bund.de/de/a-z\\_index/nahrungsergaenzungsmittel-4538.html](http://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/nahrungsergaenzungsmittel-4538.html) <https://doi.org/10.17590/20171102-133629>. Zugegriffen: 15.01.2021
5. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (1996). Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln – Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II – Humanarzneimittel zur innerlichen Anwendung, ausgenommen nach HAB1 hergestellte homöopathische Arzneimittel, welche Drogen, Drogenzubereitungen oder isolierte Inhaltsstoffe der Anthranoid-(Hydroxyanthracenderivat-)haltigen Pflanzengattungen Andira, Cassia, Rhamnus, Rheum oder Aloe enthalten vom 21. Juni 1996. *Bundesanzeiger* vom 5. Juli 1996, Nr. 123: 7581–7582.
6. Dörr W, Köst S, Keinert K, Glaser F-H, Ender G, Herrmann Th (2006) Early intestinal changes following abdominal radiotherapy comparison of endpoints. *Strahlenther Onkol* 182:1–8
7. Barelkowski T, Wust P, Kaul D, Zschaek S, Włodarczyk W, Budach V, Ghadjar P, Beck M (2020) Image-guided dose-scaled radiation therapy for localized prostate cancer with helical tomotherapy. *Strahlenther Onkol* 196:229–242



# Präoperative Strahlentherapie von retroperitonealen Weichteilsarkomen: Ergebnisse der EORTC-STRASS-Studie

Ann-Kristin Kalisch<sup>1</sup> · Andreas Dunst<sup>1</sup> · Jürgen Dunst<sup>1</sup>

Angenommen: 8. Februar 2021 / Online publiziert: 4. März 2021  
© Der/die Autor(en) 2021

**Hintergrund** Sarkome sind eine überaus heterogene Gruppe mit zahlreichen histologisch und biologisch unterschiedlichen Subtypen. Retroperitoneale Sarkome gehören mit einer Inzidenz von 0,5 bis 1 pro 100.000 zu den seltenen Erkrankungen [8]. Der Stellenwert der Operation ist unstrittig. Die Prognose hat sich in den letzten 15 Jahren verbessert [5]. Als wesentliche Faktoren für diese positive Entwicklung werden vermehrt Therapien an spezialisierten Zentren sowie Fortschritte in der Op.-Technik und im perioperativen Management angenommen [2, 4, 6]. Bezüglich adjuvanter Therapien war die Datenlage spärlich und kontrovers. Im Jahr 2016 fanden Nussbaum und Mitarbeiter in einer Analyse von fast 10.000 Patienten der National Cancer Database (NCDB) einen Überlebensvorteil von 10%-Punkten für die zusätzliche prä- oder postoperative Radiotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation [7]. Diese Daten bedingten bisher die beste verfügbare Evidenz zum Stellenwert der (neo-)adjuvanten Strahlentherapie. In einem Editorial zu der Nussbaum-Arbeit wurde schon 2016 auf die laufende EORTC-62092-Studie hingewiesen [1]. Deren Daten wurden jetzt publiziert, zeigen jedoch nicht den erwarteten Vorteil durch die Strahlentherapie [3]. Die Studie wurde bereits im Märzheft in unserer Zeitschrift vorgestellt und mit einem Literaturkommentar kritisch gewürdigt (G.G. Grabenbauer, *Strahlenther Onkol* 196, März 2020). Jetzt möchten wir hier einige Details ergänzen, die für interdisziplinäre Diskussionen im Tumorboard wichtig sein könnten.

**Originalpublikation** Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C et al (2020) Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21(10):1366–1377.

✉ Cand. med. Andreas Dunst  
andreas.dunst@uksh.de

<sup>1</sup> Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland

## Patientenkollektiv und Methodik der EORTC-62092-Studie

Die multizentrische randomisierte Studie schloss Patienten ein mit histologisch gesichertem unifokalem retroperitonealem Sarkom ohne Fernmetastasen. Der Tumor durfte weder über das Zwerchfell noch die Incisura ischiadica major hinausgehen. Die Patienten mussten  $\geq 18$  Jahre alt sein, einem WHO Performance Score von  $\leq 2$  haben und sowohl für eine Strahlentherapie als auch für die Operation geeignet sein. Ausgeschlossene histologische Subtypen waren gastrointestinale Stromatumoren, Rhabdomyosarkome, primitive neuroektodermale Tumoren oder andere klein-, rund- und blauzellige Tumoren, Osteosarkome, Chondrosarkome, die aggressive Fibromatose sowie sarkomatoide oder metastatische Karzinome. Die Patienten wurden je nach Therapiearm entweder mit einer neoadjuvanten Strahlentherapie (50,4 Gy in 28 Fraktionen, fünfmal pro Woche) und anschließender Operation oder lediglich mit Operation behandelt. Primärer Endpunkt war das abdominal rezidivfreie Überleben. Sekundär wurden das Tumorausprechen auf die präoperative Strahlentherapie, das metastasenfremde Überleben, das abdominal rezidivfreie Intervall, das Gesamtüberleben und die therapiebedingten Nebenwirkungen analysiert.

**Ergebnisse** Zwischen Januar 2012 und April 2017 wurden 266 Patienten (133 je Arm) an 31 Institutionen in Europa, Kanada und den USA rekrutiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 43,1 Monate. 128 des Op.-Arms und 119 des Radiotherapie-plus-Op.-Arms erhielten die geplante Therapie. Folgende histologische Typen waren häufig: Liposarkome (ca. 75%), Leiomyosarkome (ca. 15%) und andere. In keinem der Endpunkte zeigte sich für die Gesamtgruppe ein Vorteil durch die Strahlentherapie. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben betrug 84,6% in der Op.-Gruppe und 84% in der RT-plus-Op.-Gruppe. Als häufigste Nebenwirkung vom Grad 3–4 in der RT-plus-Op.-Gruppe zeigte sich eine Lymphopenie, welche bei 77% der behandelten Patienten dieser Gruppe auftrat und nur bei einem Patienten in der Op.-Gruppe.

**Schlussfolgerung der Autoren** Eine präoperative Bestrahlung sollte ab sofort nicht mehr generell empfohlen werden. Es ist jedoch nötig, weiterhin mehr Daten zu diesem Thema zu sammeln.

## Kommentar

Mit der ersten randomisierten Phase III-Studie zum Thema Bestrahlung beim retroperitonealen Sarkom, einer seltenen Erkrankung mit einer anspruchsvollen Therapie, hat die Studiengruppe eine beachtliche Leistung erbracht. Ihre Qualität zeichnet sich auch durch eine hohe Rate an protokollgerechten Behandlungen aus (93%), was für die therapeutische Expertise der teilnehmenden Institutionen spricht. Die Aussage dieser Studie mit der momentan höchsten Evidenz ist somit als richtungsweisend hinsichtlich der Behandlungsempfehlungen für die lokale Therapie von retroperitonealen Sarkomen zu verstehen.

In einer Post-hoc-Analyse, in der der Progress unter neoadjuvanter Bestrahlung in Kombination mit einer makroskopisch vollständigen Resektion nicht als Endpunkt gewertet wurde, lag das abdominal rezidivfreie Überleben nach 3 Jahren bei 58,7% (95%-KI 49,5–66,7) in der Op.- und 66% (57,1–73,5) in der RT-plus-Op.-Gruppe. In der größten Subgruppe, den Liposarkomen, zeigte sich in der Post-hoc-Analyse ein Trend zu einem besseren abdominal rezidivfreien Überleben durch Radiotherapie (65,2% in der Op.-Gruppe vs. 75,7% in der RT-plus-Op.-Gruppe, HR 0,62, n. s.).

Zwei wichtige Aussagen der Studie waren für die bislang etablierte Strahlentherapie negativ. Erstens zeigte sich kein Überlebensvorteil durch die Strahlentherapie, nicht einmal im Trend. Zweitens gab es auch im primären Endpunkt der abdominalen Rezidivfreiheit keinen signifikanten „benefit“ durch die zusätzliche Strahlentherapie. Eher zeigte sich ein höheres Nebenwirkungsprofil, insbesondere für Lymphopenien im Strahlentherapiearm. Jedoch zeigen sich nach sorgfältiger Analyse der Details und der im Supplement publizierten zusätzlichen Daten doch einige Hinweise auf einen positiven Effekt der Strahlentherapie versteckt: Erstens, zusammenhängend mit der Definition des primären Endpunkts, ergab sich hier nämlich überhaupt kein Vorteil für die Strahlentherapie, da in mehreren Fällen lokale Progressionen bereits unter der neoadjuvanten Strahlentherapie vor der Op. aufgetreten waren (Größenzunahme nach RECIST). Das betraf 15 Patienten, immerhin also mehr als 10% der RT-plus-Op.-Gruppe. Diese Patienten konnten alle komplett R0 reseziert werden, und 4 von ihnen (27%) entwickelten später ein Lokalrezidiv; das entspricht etwa der Lokalrezidivrate des Studienarms mit alleiniger Op. Die Strahlentherapie scheint also diesbezüglich nicht nachteilig gewesen zu sein. Wenn man diese Patienten (wie in der

Post-hoc-Analyse gemacht) nicht als Progression werten würde (weil sie ja durch die anschließende Op. kontrolliert wurden), ergibt sich dann ein Trend zugunsten einer besseren lokalen Kontrolle durch die Strahlentherapie. Zweitens zeigte sich in der Subgruppe der Liposarkome (welche etwa drei Viertel aller Patienten ausmachte) ein Trend für ein besseres lokalrezidivfreies Überleben. Nach der Analyse des Independent Data Monitoring Committee, das allerdings nur im „supplementary appendix“ enthalten ist, wird unser Befund sogar noch deutlicher. Denn es traten ja bei den Liposarkomen Lokalrezidive bei 32/100 Patienten nach der Op. und bei 14/98 Patienten nach RT-plus-Op. auf. Drittens trennen sich die Kaplan-Meier-Kurven der Lokalrezidivfreiheit mit zunehmender Nachbeobachtungszeit immer deutlicher, vor allem bei den Liposarkomen. Die absolute Differenz – im Text nicht ausdrücklich erwähnt, aber aus den Kurven ablesbar – beträgt in der Lokalrezidivfreiheit etwa 5%-Punkte nach einem Jahr, etwa 10%-Punkte nach 3 Jahren und mehr als 20%-Punkte nach mehr als 5 Jahren. Die Hazard Ratio für die Verhinderung von Lokalrezidiven bei Liposarkomen ist mit 0,62 durchaus respektabel, erreichte aber formal keine Signifikanz.

Die Konsequenz dieser Studie ist somit, dass die (präoperative) Strahlentherapie für dieses Kollektiv keinen Vorteil bringt und unterlassen werden sollte. Das heißt aber nicht, dass man im Einzelfall nicht trotzdem eine Strahlentherapie diskutieren sollte.

## Fazit

Vor allem gibt EOTRC 62092 Hinweise auf einen „benefit“ durch die Strahlentherapie in der Subgruppe der Liposarkome, und hier insbesondere der Low-grade-Liposarkome. Hierzu folgt inzwischen eine weitere Studie der EORTC-Studiengruppe. Für die klinische Praxis bleibt festzuhalten, dass es bei Vorliegen von Weichteilsarkomen mit hohem Lokalrezidivrisiko auch weiterhin gute Argumente für eine prä- bzw. postoperative Strahlentherapie gibt.

*Ann-Kristin Kalisch und Andreas Dunst, Kiel*

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

**Interessenkonflikt** A.-K. Kalisch, A. Dunst 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

- Baldini EH et al (2016) Defining the role of radiotherapy for retroperitoneal sarcoma. *Lancet Oncol* 17:857–859
- Blay JY, Honoré C, Stoeckle E et al (2019) Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol* 30:1143–1153
- Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C et al (2020) Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21(10):1366–1377
- Bonvalot S, Gaignard E, Stoeckle E et al (2019) Survival benefit of the surgical management of retroperitoneal sarcoma in a reference center: a nationwide study of the French Sarcoma Group from the NetSarc database. *Ann Surg Oncol* 26:2286–2293
- Callegaro D, Raut CP, Ng D et al (2020) Has the outcome for patients who undergo resection of primary retroperitoneal sarcoma changed over time? A study of time trends during the past 15 years. *Ann Surg Oncol*. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09065-6>
- Keung EZ, Chiang YJ, Cormier JN et al (2018) Treatment at low-volume hospitals is associated with reduced short-term and long-term outcomes for patients with retroperitoneal sarcoma. *Cancer* 124:4495–4503
- Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO et al (2016) Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol* 17:966–997
- Ressing M, Wardelmann E, Hohenberger et al (2018) Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. *BMC Public Health* 18:235. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5131-4>



# Systemischer Effekt einer lokalen Strahlentherapie: erste klinische Evidenz

Matthias Guckenberger<sup>1</sup>

Angenommen: 8. Februar 2021 / Online publiziert: 4. März 2021  
© Springer-Verlag GmbH, DE part of Springer Nature 2021

**Hintergrund** Während präklinische Daten darauf hinweisen, dass eine lokale Strahlentherapie in Kombination mit Immuncheckpointinhibition die systemische Immunantwort verstärken kann, fehlte bisher die klinische Evidenz. Die aktuelle, hier kommentierte Arbeit präsentiert eine gepoolte Analyse zweier randomisierter Phase-II-Studien, die beim metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) eine stereotaktische Bestrahlung (SBRT) zusätzlich zur Behandlung mit Pembrolizumab untersuchten.

**Methode** In die PEMBRO-RT-Studie sowie der Studie des MDACC wurden Patienten mit einem metastasierten NSCLC eingeschlossen. Einschlusskriterien und Studienprotokolle waren ähnlich, aber nicht identisch. In beiden Studien erfolgte erstmalig eine Immuntherapie mit Pembrolizumab. Die Patienten wurden 1:1 in alleinige Therapie mit Pembrolizumab oder identische systemische Therapie mit zusätzlicher körperstereotaktischer Bestrahlung randomisiert. Bestrahlt wurde entweder eine einzige Läsion (PEMBRO-RT) oder maximal 4 Läsionen (MDACC). Endpunkte der gepoolten Analyse waren das beste „abkopale“ Ansprechen (ARR) einer unbestrahlten Läsion, die beste „abkopale“ Tumorkontrolle (ACR) sowie Ansprechen und Tumorkontrolle nach 12 Wochen. Die Analyse erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip.

**Ergebnisse** Insgesamt wurden 148 Patienten in die gepoolte Analyse aufgenommen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 33 Monate. Trotz der gepoolten Analyse wa-

ren die Patientencharakteristika nicht unterschiedlich zwischen den Therapiearmen. Am häufigsten wurden Lungenmetastasen (39%), intrathorakale Lymphknotenmetastasen (21%) oder der Primärtumor bestrahlt (17%). Das beste ARR betrug 19,7% nach alleiniger Pembrolizumabtherapie vs. 41,7% nach zusätzlicher SBRT (OR 2,96;  $p=0,0039$ ). Auch bezüglich bester ACR konnte ein signifikanter Vorteil der zusätzlichen Bestrahlung festgestellt werden. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 4,4 Monate vs. 9,0 Monate, ein signifikanter Unterschied zugunsten der SBRT (HR 0,67;  $p=0,045$ ). Das verbesserte PFS führte dann auch zu einem verbesserten Gesamtüberleben (OS) bei den multimodal behandelten Patienten, mit einem medianen OS von 8,7 Monaten vs. 19,2 Monate (HR 0,67;  $p=0,0004$ ).

**Schlussfolgerung der Autoren** Eine lokale Strahlentherapie zusätzlich zur Pembrolizumabbehandlung verbessert das Therapieansprechen bei Patienten mit metastasiertem NSCLC. Diese Ergebnisse sollten in einer randomisierten Phase-III-Studie überprüft werden.

## Kommentar

Präklinische Daten konnten teils überzeugend darstellen, dass eine lokale Strahlentherapie immunogene Effekte hervorruft und in Kombination mit einer Immuncheckpointinhibition deren systemische Wirksamkeit verstärken kann [1]. Bis zur aktuellen Studie beschränkte sich aber die klinische Evidenz weitgehend auf „case reports“ [2] oder sehr frühe, einarmige Studien ohne Kontrollgruppe [3]. Nachdem wir über viele Jahre gefühlt zu viele Übersichtsartikel oder Vorträge über die möglicherweise immunverstärkenden Wirkungen der Strahlentherapie bzw. den sogenannten abkopalen Effekt gelesen und gehört haben, präsentiert die aktuelle Arbeit erstmals belegbare klinische Daten.

In der Keynote-001-Studie erzielte eine Pembrolizumabmonotherapie in einer ähnlichen Patientenpopulation ein

---

**Originalpublikation** Theelen WSME, Chen D, Verma V, Hobbs BP, Peulen HMU, Aerts JGJV et al (2020) Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med*. October [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30391-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30391-X).

---

✉ Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger, MD  
[Matthias.Guckenberger@usz.ch](mailto:Matthias.Guckenberger@usz.ch)

<sup>1</sup> Klinik für Radio-Onkologie, UniversitätsSpital Zürich, Universität Zürich, Raemistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz

Ansprechen von 19,4%. Das mediane PFS betrug 3,7 Monate [4]. Nivolumab alleine erzielt beim NSCLC mit plattenepithelialer Differenzierung in der zweiten Therapielinie ein Ansprechen von 20% und ein medianes PFS von 3,5 Monaten (CheckMate 017; [5]) bzw. ein Ansprechen von 19% und ein medianes PFS von 2,3 Monaten bei nicht-plattenepithelialer Differenzierung (CheckMate 057; [6]). Diese Ergebnisse sind folglich in guter Übereinstimmung mit dem Kontrollarm der aktuellen Studie, in der das Therapieansprechen der nichtbestrahlten Läsionen 19,7% betrug, was in einem medianen PFS von 4,4 Monaten resultierte: ein „zu schlechter“ Kontrollarm kann die Ergebnisse der aktuellen Studie folglich nicht erklären.

In der kommentierten Arbeit konnte durch die zusätzliche Strahlentherapie eine Verbesserung aller untersuchten und onkologisch relevanten Endpunkte beobachtet werden: beste Ansprechrates bzw. Kontrollrate mit Odds Ratio von 2,96 und 2,21 und entsprechende Endpunkte nach 12 Wochen mit Odds Ratio von 1,95 und 2,71; PFS und OS mit identischem Hazard Ratio von 0,67. Die Vorteile der Strahlentherapie zusätzlich zu Pembrolizumab wurden in allen untersuchten Subgruppen beobachtet, und waren unabhängig vom PD-L1-Status. Gleichzeitig sind die absoluten Ergebnisse auf einem erfreulich hohen Niveau, insbesondere berücksichtigend, dass die Studie in mindestens zweiter Linie durchgeführt wurde: Ansprechraten von 24,7 bis 41,7%, medianes PFS von 9,0 Monaten sowie medianes OS von 19,2 Monaten. Diese Verbesserungen wären für unsere Patienten von hoher klinischer Relevanz, gerade auch, da sie ohne relevante Toxizität der Strahlentherapie erzielt wurden.

Die aktuelle Arbeit stellt eine gepoolte Analyse zweier randomisierter Studien dar [7, 8], die zwar in vielen Aspekten ein sehr ähnliches Design hatten, aber dennoch relevante Unterschiede aufwiesen. Die statistische Power der gemeinsamen Auswertung wurde selbstverständlich erhöht. Gleichzeitig gilt es natürlich, die Grenzen und Limitationen einer gepoolten Analyse zu berücksichtigen. Obwohl die aktuelle Arbeit sowohl einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil bezüglich PFS und OS zeigen konnte, hatten beide Studien individuell das Ansprechen der nicht bestrahlten Tumoraläsionen als primären Endpunkt – die PFS- und OS-Ergebnisse sind folglich als vielversprechend und hypothesengenerierend einzuschätzen. Nicht mehr und nicht weniger.

Unterschiede im Studiendesign betreffen vor allem die Patientenselektion: Therapieversagen mindestens einer Chemotherapielinie bei PEMBRO-RT bzw. Einschluss von Patienten auch in der Erstlinie bei MDACC. Zusätzlich unterschieden sich die Studien in der Sequenzierung von Pembrolizumab und Strahlentherapie: sequenziell innerhalb einer Woche nach RT in PEMBRO-RT vs. „concomitant“ bei MDACC. Oder in der Anzahl der bestrahlten Läsionen

(eine in PEMBRO-RT vs. maximal 4 in MDACC) sowie der Bestrahlungsdosis (24 Gy in 3Fx in PEMBRO-RT vs. 50 Gy in 4Fx oder 45 Gy in 15Fx in MDACC). In der uni- und multivariaten Analyse waren die Ergebnisse der gepoolten Analyse unabhängig davon, ob vorgängig eine Strahlentherapie oder Chemotherapie durchgeführt worden war, und auch unabhängig von der Lokalisation der bestrahlten Läsionen. Bezüglich PFS überraschte in der multivariaten Analyse ein besseres Ergebnis nach hoch dosierter Bestrahlung mit 50 Gy in 4 Sitzungen (HR 0,67); im OS wurden keine Unterschiede beobachtet. Ob die Anzahl der bestrahlten Läsionen die Ergebnisse beeinflusste, wird nicht berichtet. Nicht adressiert wurde auch die Frage, ob in der Bestrahlungsplanung „neue“ Risikoorgane berücksichtigt werden müssen, um die immunogenen Effekte der Bestrahlung nicht zu beeinträchtigen, z. B. Lymphknoten, große Blutgefäße oder das Herz [9]. Vor einer möglicherweise zukünftigen klinischen Implementierung bleiben folglich noch viele relevante praktische Fragen unbeantwortet.

Grundsätzlich stellt sich natürlich die Frage, ob die vielversprechenden Ergebnisse auch auf andere Tumorentitäten übertragbar sind. So wurde beim metastasierten Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich kürzlich eine sehr ähnliche randomisierte Phase-II-Studie publiziert: stereotaktische Bestrahlung einer einzelnen Metastase zusätzlich zu einer Immuncheckpointinhibition mit Atezolizumab [10]. In dieser Studie konnte kein ähnlicher Effekt der Strahlentherapie beobachtet werden. Ob dies durch die Tumorentität, das verwendete Medikament oder Details des Behandlungsprotokolls inklusive Sequenzierung von Systemtherapie und Strahlentherapie sowie die Dossierung und Fraktionierung der Strahlentherapie zu erklären ist, bleibt unklar.

## Fazit

Die aktuelle, hier kommentierte Arbeit gibt einen Hinweis darauf, dass die Strahlentherapie ein wirksamer Partner mit Immuncheckpointinhibitoren sein könnte. Ob diese Ehe zustande kommt und wenn ja wie lange sie bestehen bleibt, hängt auch von den verfügbaren Alternativen ab. In der Erstlinientherapie ist heute eine Immunmonotherapie nur Therapiestandard bei hoher PD-L1-Expression. Bei der Mehrzahl der Patienten erfolgt eine kombinierte Immunchemotherapie [11, 12], eine doppelte Immuncheckpointinhibition [13] oder zukünftig eine kombinierte Chemotherapie mit doppelter Immuncheckpointinhibition [14]. Ob die Strahlentherapie in Zukunft anstatt oder zusammen mit diesen kombinierten systemischen Therapiekonzepten gewinnbringend ist, gilt es zu untersuchen. Ebenso zählt das Überwinden einer primären oder sekundären Immunresistenz zu den aktuell größten wissenschaftlichen und klinischen Herausforderungen der Onkologie [15] mit ent-

sprechender Kooperation in präklinischer und klinischer Forschung.

Zusammenfassend sollte die hier besprochene spannende Analyse uns Radioonkologen motivieren, weiterhin noch intensiver das Zusammenspiel von Strahlentherapie und Immuntherapie zu untersuchen. Vor einem klinischen Einsatz werden wir noch auf weitere translationale Analysen und klinische Studien angewiesen sein.

*Matthias Guckenberger, Zürich*

**Interessenkonflikt** M. Guckenberger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Twyman-Saint Victor C et al (2015) Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 520:373–377
2. Postow MA et al (2012) Immunologic correlates of the Abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 366:925–931
3. Formenti SC et al (2018) Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. *Nat Med* 24:1845
4. Garon EB et al (2015) Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 372:2018–2028
5. Brahmer J et al (2015) Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373:123–135
6. Borghaei H et al (2015) Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373:1627–1639
7. Theelen WSME et al (2019) Effect of Pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs Pembrolizumab alone on tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: results of the PEMBRO-RT phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 5:1276–1282
8. Welsh J et al (2020) Pembrolizumab with or without radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: a randomized phase I/II trial. *J Immunother Cancer*. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001001>
9. Basler L, Andratschke N, Ehrbar S, Guckenberger M, Tanadini-Lang S (2018) Modelling the immunosuppressive effect of liver SBRT by simulating the dose to circulating lymphocytes: an in-silico planning study. *Radiat Oncol* 13:10
10. McBride S et al (2020) Randomized phase II trial of Nivolumab with stereotactic body radiotherapy versus Nivolumab alone in metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00290>
11. Gandhi L et al (2018) Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 378:2078–2092
12. Socinski MA et al (2018) Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 378:2288–2301
13. Hellmann MD et al (2018) Nivolumab plus Ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 378:2093–2104
14. Paz-Ares L et al (2021) First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0)
15. Hegde PS, Chen DS (2020) Top 10 challenges in cancer immunotherapy. *Immunity* 52:17–35