



Körperstereotaktische Bestrahlung als „Erstlinientherapie“ des oligometastasierten Nierenzellkarzinoms

Matthias Guckenberger¹

Angenommen: 23. Februar 2022 / Online publiziert: 12. März 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Hintergrund Die aktuelle Studie untersuchte, ob bei Patienten mit oligometastasiertem Nierenzellkarzinom eine Bestrahlung aller Metastasen machbar ist und ob durch eine „first-line“ lokale Strahlentherapie der Beginn einer palliativen systemischen Therapie hinausgezögert werden kann.

Methode Es handelt sich hier um eine prospektive Phase-II-Machbarkeitsstudie, die am MD Anderson Cancer Center in den USA durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, wenn maximal 5 Fernmetastasen detektiert wurden. Die Patienten waren entweder bisher nicht systemisch behandelt worden oder durften maximal eine Therapielinie erhalten haben, die mindestens einen Monat vor Studieneinschluss beendet worden war. Alle Metastasen wurden mittels körperstereotaktischer Bestrahlung (SBRT; maximal 5 Fraktionen mit einer minimalen Einzeldosis von 7 Gy) behandelt oder mittels hypofraktionierter radikaler Strahlentherapie (52,5–70 Gy in 10–15 Fraktionen), wenn eine SBRT als nicht sicher genug eingeschätzt werden konnte. Nach Abschluss der lokalen radikalen Strahlentherapie wurden die Patienten engmaschig nachgesorgt. Bei limitierter Progression war eine erneute Bestrahlung und anschließende Nachbeobachtung im Rahmen der Studie möglich, anderenfalls wurde eine systemische Therapie eingeleitet. Primäre Endpunkte der Studie waren Machbarkeit, definiert als Komplettierung der Strahlentherapie mit <7 Tagen ungeplanten Unterbrechungen, sowie progressionsfreies Überleben (PFS).

Originalpublikation Tang C et al (2021) Definitive radiotherapy in lieu of systemic therapy for oligometastatic renal cell carcinoma: a single-arm, single-centre, feasibility phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22(12):1732–1739. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00528-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00528-3)

✉ Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger, MD
Matthias.Guckenberger@usz.ch

¹ Department of Radiation Oncology, Universitäts-Spital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz

Ergebnisse Insgesamt wurden 30 Patienten mit einem metachron oligometastasierten klarzelligem Nierenzellkarzinom in die Studie eingeschlossen. Bei 50 % der Patienten lag gemäß IMDC-Klassifikation ein intermediäres Risikoprofil vor, bei 47 % ein günstiges Risikoprofil. Eine Nephrektomie war bei allen Patienten median 50 Monaten vor Studieneinschluss durchgeführt worden, eine systemische Therapie hatten 30 % der Patienten vor Studienteilnahme erhalten. Bei 2/3 der Patienten lag zum Studieneinschluss lediglich eine Metastase vor, die am häufigsten in der Lunge lokalisiert war. Die Strahlentherapie war plangemäß und ohne Dosisreduktion bei allen Patienten durchgeführt worden, eine Unterbrechung der Strahlentherapie war lediglich bei einem Patienten mit 3 Tagen notwendig. Das am häufigsten verwendete Fraktionierungsschema waren 50 Gy in 4 Fraktionen ($n=16$), gefolgt von 60–70 Gy in 10 Fraktionen. Eine zweite Bestrahlung aufgrund begrenzter Tumorprogression erfolgte bei $n=13$ Patienten (43 %): Bestrahlt wurde mehrheitlich eine einzelne Metastase (77 %), und dies erfolgte mehrheitlich mittels SBRT in 4 Fraktionen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,5 Monaten betrug das mediane PFS 22,7 Monate; lediglich bei einem Patienten kam es zu einer lokalen Infield-Progression. Bei allen anderen progredienten Patienten wurden neue Metastasen beobachtet. Eine systemische Therapie wurde bei 7 Patienten eingeleitet, nach einem Jahr waren 82 % der Patienten ohne Systemtherapie geblieben. Der Grund für die Einleitung einer systemischen Therapie war bei 6/7 Patienten eine Progression der Erkrankung, die nach Überzeugung der behandelnden Ärzte nicht einer lokalen Strahlentherapie zugänglich war. Eine durch Strahlentherapie induzierte Toxizität von Grad 2 oder höher wurde bei 20 % der Patienten beobachtet, ein SAE bei 10 % ($n=2$ Grad 3 und $n=1$ Grad 4). Während der gesamten Nachbeobachtungszeit verstarb kein Patient.

Schlussfolgerung der Autoren Bei Patienten mit oligometastasiertem Nierenzellkarzinom ist die lokale strahlentherapeutische Ablation aller Tumorherde sicher durchführbar

und ermöglicht eine anhaltende Verzögerung einer palliativen systemischen Therapie.

Kommentar

Chapeau! Obwohl bekannt ist, dass das metastasierte Nierenzellkarzinom eine sehr heterogene Erkrankung ist, mit teils nur langsamer Progression, so bedarf es dennoch Mut und einer engen und vertrauensvollen Zusammenarbeit zwischen medizinischer Onkologie und Radioonkologie, um eine Studie wie die hier vorgestellte durchzuführen: lokale Strahlentherapie als Erstlinientherapie bei metastasierten Patienten, um eine systemische Therapie hinauszuschieben.

Lokale Effektivität der Strahlentherapie

Das Nierenzellkarzinom galt historisch als strahlenresistenter Tumor, was allerdings in modernen Serien und bei Verwendung ausreichend hoch dosierter, meist stereotaktischer Strahlentherapie widerlegt werden konnte. Dies gilt für die Bestrahlung des lokalisierten primären Nierenzellkarzinoms [1], die Bestrahlung von extrakraniellen [2, 3] sowie von intrakraniellen Metastasen [4]. In der aktuellen Studie wurden insgesamt 59 Metastasen bei 30 Patienten bestrahlt, und eine lokale In-field-Progression wurde lediglich bei einer Metastase beobachtet. Dies scheint im Widerspruch zu den beschriebenen histopathologischen Untersuchungen zu stehen: 3 Monate nach Radiotherapie wurden 14 bestrahlte Metastasen biopsiert, und bei „lediglich“ 43 % konnten keine vitalen Tumorzellen mehr gefunden werden. Am ehesten ist dieses Ergebnis auf den zu frühen Zeitpunkt der Kontrollbiopsie zurückzuführen, wie auch auf die Schwierigkeit, nach einer hoch dosierten Bestrahlung zuverlässig vitale von avitalen Tumorzellen zu unterscheiden. Ähnliche Ergebnisse sind nach stereotaktischer Bestrahlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bekannt [5]: Auch hier wurde eine Diskrepanz von niedriger pCR-Rate (60 % 10 Wochen nach SBRT) und bekannter exzellenter und dauerhafter Tumorkontrolle beobachtet [6].

Einordnung und Plausibilität

Beim metastasierten Nierenzellkarzinom hat die Immuncheckpointinhibition die TKI-Behandlung als Erstlinientherapie abgelöst [7]. Nivolumab und Ipilimumab verbessern im Vergleich zu Sunitinib das Gesamtüberleben und erreichen bei intermediärem und hohem IMDC-Risikoprofil ein medianes PFS von 11,6 Monaten [8]. Pembrolizumab und Axitinib verbessern im Vergleich zu Sunitinib das Gesamtüberleben unabhängig vom IMDC-Risikoprofil und erreichen bei günstigem bzw. intermediärem Risiko ein medianes PFS von 17,7 Monaten bzw. 14,5 Monaten [9]. In der

aktuellen Studie wird ein medianes PFS von 22,7 Monaten berichtet, was günstig erscheint, auch wenn die Selektion von Patienten mit niedriger Tumorlast und mit langem Intervall zwischen Primärdiagnose und Metastasierung zu dem günstigen Ergebnis beigetragen haben dürfte. Es bleibt aber festzuhalten, dass die Behandlung mit up-front lokaler Strahlentherapie und sequenzieller systemischer Therapie im Studienvergleich zu keiner Verschlechterung der onkologischen Ergebnisse zu führen scheint.

Nach einem Jahr wurde bei lediglich 18 % der Patienten eine systemische Therapie eingeleitet und bei lediglich 14 % der Patienten wurde eine systemische Therapie aufgrund einer systemischen Tumorprogression gestartet. Sicherlich hat die Strategie einer zweiten lokal ablativen Strahlentherapie im Falle einer limitierten Tumorprogression zu diesen vielversprechenden Daten beigetragen, was bei fast der Hälfte der Patienten (43 %) der Fall war. Die Entscheidungskriterien zum Wechsel auf eine systemische Therapie waren im Studienprotokoll wie folgt definiert: (1) Progression in drei oder mehr Lokalisationen, (2) strahlentherapieinduzierte Toxizität, (3) lokale Tumorprogression, (4) Wunsch des Patienten oder Behandlers. Trotz dieser objektiven Entscheidungskriterien muss eine individuelle Komponente berücksichtigt werden, was aber auch in der klinischen Routine nicht anders ist. Zusätzlich würde es sehr überraschen, wenn wir an einem Exzellenzzentrum wie dem MDACC mit einem übermäßig zurückhaltenden Vorgehen eine wirksame Systemtherapie verzögert hätten. Im Rahmen der aktuellen prospektiven Studie mit engmaschiger bildgebender Nachsorge schätze ich die beschriebene Systemtherapiefreiheit als realistisch ein, und es würde mich nicht überraschen, wenn diese in der klinischen Routine sogar noch länger wäre. Ähnliche Ergebnisse sind aus retrospektiven Arbeiten bekannt [10] und bestätigen die aktuell vorliegenden Daten.

Zur Frage, ob bei geringer Tumorlast eines metastasierten Nierenzellkarzinoms eine aktive Therapie notwendig ist oder ein Überwachen eine Therapieoption darstellt, gibt es kaum Daten. In einer prospektiven Phase-II-Studie wurde ein systemtherapiefreies Intervall von 14,9 Monaten beschrieben, kürzer als in der aktuellen Arbeit [11]. Zudem bezog sich die „active surveillance“ auf die systemische Therapie, während lokale Behandlungen bei relevanten Patientenzahlen durchgeführt wurden [11, 12]. Zusammenfassend scheint ein Herausögern einer systemischen Therapie bei ausgewählten Patienten mit (oligo-)metastasiertem Nierenzellkarzinom eine vielversprechende Strategie darzustellen – mit lokaler Strahlentherapie als wertvollem Baustein eines interdisziplinären Konzepts.

Patientenperspektive

Aus Sicht des Patienten hat die Verzögerung der systemischen Therapie zahlreiche potenzielle Vorteile. In der aktuellen Studie war die lokale Strahlentherapie nicht nebenwirkungsfrei, was angesichts der „ablativen“ Bestrahlungsdosen nicht überrascht: 10 % der Patienten hatten Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkungen. Dies gilt es aber in den Kontext der medikamentösen Therapie zu setzen: Bei der Behandlung mit Nivolumab und Ipilimumab wurde bei 46 % der Patienten eine Grad-3- oder Grad-4-Toxizität beobachtet [8], bei Behandlung mit Pembrolizumab und Axitinib wurde sogar bei 75,8 % der Patienten eine Grad-3- oder noch höhere Toxizität beschrieben. Eine verbesserte Lebensqualität durch die Up-front-Bestrahlung mit sequenzieller systemischer Therapie scheint also ein plausibles Therapieziel zu sein.

Eine lokal ablativ Strahlentherapie ist nicht bei allen Patienten sicher durchführbar, sondern ist abhängig von der Lokalisation, Größe und Verteilung der Metastasen. Radioonkologische Innovationen wie adaptive „MR guidance“ erschließen zwar „neue“ Metastasenlokalisationen, insbesondere im Oberbauch [13], doch bleiben eine sorgfältige Patientenselektion und die Expertise des gesamten Behandlungsteams unabdingbar. Die „Kontraindikationen“ einer lokal ablativen Strahlentherapie und einer Immuncheckpointinhibition sind allerdings nicht überlappend, sodass die beiden Behandlungen als komplementär betrachtet werden sollten, nicht als kompetitiv.

Aussicht

Die Nachbeobachtungszeit der aktuellen, hier diskutierten Studie ist noch kurz. Es wäre aber nicht überraschend, wenn im längeren Verlauf die Mehrzahl der Patienten einen Progress der Erkrankung erleiden müsste. Es stellt sich deshalb die Frage, ob eine frühe simultane Therapie, bestehend aus lokaler Strahlentherapie aller Metastasen sowie systemischer Immuntherapie, die Ergebnisse im Vergleich zu einer sequenziellen Therapie weiter verbessern könnte. Die Sicherheit einer solchen Kombinationsbehandlung konnte in retrospektiven [3] und prospektiven [14] Studien gezeigt werden. Ob und wenn ja welche Patienten von einem solchen Konzept profitieren könnten, das bleibt zu untersuchen. Ebenso drängt sich die Frage auf, ob solche oder ähnliche Kombinationsbehandlungen auch bei höherer metastatischer Tumormasse vorteilhaft sein können.

Fazit

Obwohl es sich hier nur um eine Single-center-Phase-II-Studie handelt, dazu noch einarmig, sollte wegen der ä-

ßerst interessanten Daten an selektionierten Patienten mit oligometastasiertem Nierenzellkarzinom das Konzept einer strahlentherapeutischen Ablation aller Metastasen und einer sequenziellen systemischen Therapie weiterverfolgt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Erstlinientherapie oder wenn deren Nebenwirkungsprofil für den individuellen Patienten nicht akzeptabel erscheint.

Matthias Guckenberger, Zürich

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

Literatur

1. Siva S et al (2018) Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK): pooled analysis of SABR for primary RCC. *Cancer* 124:934–942
2. Hoerner-Rieber J et al (2017) Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for pulmonary metastases from renal cell carcinoma—a multicenter analysis of the German working group “Stereotactic Radiotherapy”. *J Thorac Dis* 9:4512–4522
3. Kroeze SGC et al (2021) Stereotactic radiotherapy combined with immunotherapy or targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 127:703–711
4. Sheehan JP, Sun M-H, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD (2003) Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control. *J Neurosurg* 98:342–349
5. Palma DA et al (2019) Measuring the integration of stereotactic ablative radiotherapy plus surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6993>
6. Chang JY et al (2021) Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol* 22:1448–1457
7. Aeppli S et al (2021) First-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma: a decision-making analysis among experts. *ESMO Open* 6(1):100030
8. Motzer RJ et al (2018) Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 378:1277–1290
9. Rini BI et al (2019) Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>
10. Zhang Y et al (2019) Stereotactic ablative radiation therapy (SABR) used to defer systemic therapy in oligometastatic renal cell cancer. *Int J Radiat Oncol* 105:367–375
11. Rini BI et al (2016) Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1317–1324
12. Harrison MR et al (2021) Active surveillance of metastatic renal cell carcinoma: results from a prospective observational study (MaRCC). *Cancer* 127:2204–2212
13. Corradini S et al (2019) MR-guidance in clinical reality: current treatment challenges and future perspectives. *Radiat Oncol* 14:92
14. Siva S et al (2021) Stereotactic radiotherapy and short-course pembrolizumab for oligometastatic renal cell carcinoma—the RAPPORT trial. *Eur Urol*. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.12.006>



Deutlicher Überlebensvorteil durch simultane Radio- und Chemotherapie: Erkenntnisse aus einer chinesischen Phase-III-Studie bei älteren Patienten mit Ösophaguskarzinom

Claudia Schweizer¹ · Rainer Fietkau¹ · Florian Putz¹

Angenommen: 23. Februar 2022 / Online publiziert: 14. März 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund und Ziel der Arbeit Nicht nur angesichts der demografischen Veränderungen ist die Entwicklung von geeigneten radioonkologischen Therapiekonzepten für ältere Patienten sehr wichtig. Beim Ösophaguskarzinom ist beim betagten Patienten in der definitiven Situation die Verträglichkeit üblicher simultaner Kombinationschemotherapien häufig schlechter und deren Stellenwert daher umstritten. Die Autoren Ji et al. verglichen nun in einer randomisierten Phase-III-Studie eine simultane Radiochemotherapie (RCT) mit dem oralen Fluorouracilderivat S-1 gegenüber einer alleinigen Radiotherapie (RT) bei betagten Patienten mit Ösophaguskarzinom.

Methode In dieser randomisierten, unverblindeten, multizentrischen, chinesischen Phase-III-Studie wurden ältere Patienten im Alter von 70 bis 85 Jahren mit histologisch gesichertem Ösophaguskarzinom im Stadium IB bis IVB und ECOG-Status ≤ 1 eingeschlossen. Stratifiziert wurde nach Alter (< 80 vs. ≥ 80 Jahre) und Tumurlänge (< 5 vs. ≥ 5 cm) bei einer 1:1-Randomisation zwischen alleiniger definitiver RT und einer simultanen RCT mit dem oral applizierbaren Chemotherapeutikum S-1. Primärer Endpunkt war das 2-Jahres-Gesamtüberleben (OS).

Ergebnisse Von 2016 bis 2018 wurden 298 Patienten aus 23 chinesischen Zentren eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 77 Jahre und praktisch alle Patienten wiesen histologisch ein Plattenepithelkarzinom auf (99,3 %). In Bezug auf die Therapiedurchführbarkeit war der Anteil an Therapieabbrüchen mit 22,1 % im RCT-Arm gegenüber nur 10,1 % im RT-Arm deutlich höher, die Therapie also schwieriger durchzuführen. Bei den höhergradigen Toxizitäten (\geq Grad 3) war einzig das Auftreten von Leukopenien im Kombinationsarm signifikant erhöht (9,5 % vs. 2,7 %), und therapieassoziierte Todesfälle traten nur bei 3 Patienten (2,0 %) im Kombinationsarm auf im Vergleich mit 4 Patienten (2,7 %) bei alleiniger Radiotherapie. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben, der primäre Endpunkt der Studie, war bei simultaner Radiochemotherapie signifikant verbessert (53,2 % vs. 35,8 %, $p = 0,002$).

Schlussfolgerung der Autoren Die simultane Radiochemotherapie mit S-1 war verträglich und bringt einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie bei älteren Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom.

Kommentar

Fast genau 30 Jahre, nachdem Herskovic et al. eindrucksvoll den therapeutischen Gewinn durch eine simultan zur definitiven Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms durchgeführten Chemotherapie demonstrieren konnten [1], zeigten nun Ji et al. erneut, dass das Paradigma der simultanen RCT auch beim älteren Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus bemerkenswert gültig ist [2].

In der von Ji et al. betrachteten, generell herausfordernden Patientenpopulation älterer Patienten mit Ösophaguskarzinom ist sonst die Durchführbarkeit [3–5] und

Originalpublikation Ji Y, Du X, Zhu W et al (2021) Efficacy of Concurrent Chemoradiotherapy With S-1 vs Radiotherapy Alone for Older Patients With Esophageal Cancer: A Multicenter Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* Oct 1;7(10):1459–1466. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2705>.

✉ Dr. med. Florian Putz
florian.putz@uk-erlangen.de

¹ Strahlenklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 27, 91054 Erlangen, Deutschland

Verträglichkeit [1, 6, 7] der üblichen simultanen Kombinationschemata deutlich schlechter, und ein prognostischer Vorteil der simultanen RCT stand teilweise im Zweifel [8]. Man muss sich nämlich bewusstmachen, dass gerade für diese Gruppe der älteren Patienten mit Ösophaguskarzinom die Erwartung an eine optimale definitive radioonkologische Behandlung besonders hoch ist. Denn häufig besteht ja kurative Inoperabilität.

Durch Phase-I- und -II-Studien vorbereitet setzten die Autoren auf eine radiosensitivierende simultane Monochemotherapie [9, 10]. S-1 (Handelsname Teysono®) ist ein vor allem in Asien beliebtes orales Kombinationspräparat aus der 5-FU-Prodrug Tegafur und den zwei modulierenden Substanzen Gimeracil und Oteracil. Gimeracil ist dabei ein reversibler Inhibitor der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), der die Halbwertszeit von 5-FU erhöht, und Oteracil inhibiert durch seine geringe orale Bioverfügbarkeit im Magen-Darm-Trakt selektiv das aktivierende Enzym Orotat-Phosphoribosyl-Transferase, was die gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren soll [11]. S-1 ist generell auch in Europa, nicht aber in den USA zugelassen und damit auch in Deutschland erhältlich. In der hier kommentierten Studie hatten die Patienten im Kombinationsarm die orale Chemotherapie mit S-1 jeweils in der 1. und 2. sowie 5. und 6. Woche der 6-wöchigen simultanen RCT eingenommen. Die Verträglichkeit der simultanen Chemotherapie war insgesamt gut. Insbesondere gab es keine Häufung von höhergradigen Ösophagitiden und anderen gastrointestinalen Nebenwirkungen und keine Häufung von Infektionen bzw. therapiebedingten Todesfällen. Lediglich die höhergradigen Leukopenien waren statistisch signifikant unterschiedlich, aber lediglich geringfügig von 2,7% auf 9,5% erhöht ($p=0,01$). Die Therapiedurchführbarkeit im Kombinationsarm mit einer Abbruchrate von 22,1% vs. 10,1% im alleinigen RT-Arm kann in diesem Kollektiv noch als zufriedenstellend angesehen werden. Analog zu der grundlegenden Arbeit von Herskovic et al. erhielten die Patienten im Kombinationsarm eine geringere Radiotherapiedosis mit 1,8Gy bis insgesamt 54Gy, verglichen mit 2 bis 60Gy bei alleiniger RT (2 bis 50Gy vs. 2 bis 64Gy in der Herskovic-Arbeit). Das klinische Zielvolumenkonzept entsprach dabei weitgehend den üblichen Standards mit einer kraniokaudalen Erweiterung von jeweils 3 cm und einem zirkumferenziellen Sicherheitssaum von 1 cm für den Primärtumor sowie von 0,5 bis 1 cm für die bildmorphologisch befallenen Lymphknoten bei einem PTV-Sicherheitssaum von 0,5 bis 1 cm. Interessanterweise konnten Patienten im Alter von 70 bis 79 Jahren zusätzlich eine elektive Bestrahlung der Lymphknotengruppen erhalten. Eine FDG-PET-CT war für die Zielvolumendefinition hilfreich, jedoch nicht verpflichtend [12].

Umso verblüffender erscheint uns der ganz erhebliche Wirkungsgewinn, der durch eine so milde Radiosensiti-

vierung erreicht werden konnte: Die klinische Komplettremission verbesserte sich beispielsweise von 26,8% auf 41,6% ($p=0,007$), das mediane Progressionsfreie Überleben (PFS) von 9,5 auf 18,7 Monate ($p=0,003$) und das OS in der Intention-to-treat-Analyse nach 2 Jahren von 35,8% auf 53,2% mit Reduktion der Hazard Ratio auf 0,63 ($p=0,002$). Interessanterweise zeigte die Subgruppenanalyse, dass auch Patienten mit ≥ 80 Jahren signifikant von der simultanen Chemotherapie profitierten (HR 0,56, 95%-CI 0,33–0,98).

Eine wichtige Einschränkung der Aussagekraft ist, dass nahezu ausschließlich Patienten mit Plattenepithelkarzinomen behandelt wurden (99,3%). Eine direkte Übertragung der Ergebnisse auf Patienten mit Adenokarzinomen ist daher leider nicht möglich, zumal diese bekanntermaßen beim Ösophaguskarzinom anders auf eine simultane RCT ansprechen als Plattenepithelkarzinome [13]. Und da lediglich ältere Patienten mit einem ECOG von 0 bis 1 eingeschlossen wurden, ist der therapeutische Vorteil für ältere Patienten im schlechten Allgemeinzustand auch nicht zu beurteilen. Am anderen Ende des großen Spektrums an physiologischen Leistungsreserven, die wir in der klinischen Praxis bei älteren Patienten sehen, gibt es sicherlich auch fitte 70-Jährige, denen man eher eine simultane RCT angedeihen lässt als eine Monochemotherapie entsprechend dem bisherigen Standard. Es sind daher wie so oft bei älteren Patienten auch der sog. ärztliche Blick des Behandlers und die subjektive Einschätzung des biologischen Patientenalters, die die Therapieauswahl bestimmen [14].

Fazit

Die hier kommentierte Phase-III-Studie zeigt, dass eine simultane definitive RCT mit S-1-Unterstützung auch von älteren Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus gut vertragen wird und auch bei sehr alten Patienten mit 70 bis 80 Jahren signifikant und deutlich das Gesamtüberleben verbessert. Eine simultane Radiochemotherapie mit S-1 stellt daher beim älteren Patienten mit >70 Jahren und einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus den neuen Standard für die definitive radioonkologische Behandlung dar. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der Studie auch, dass das Paradigma der simultanen RCT 30 Jahre nach seiner Erstpublikation durch Herskovic et al. nach wie vor auch für ältere Patienten mit Ösophaguskarzinom eindrucksvolle Gültigkeit besitzt.

*Claudia Schweizer, Rainer Fietkau
und Florian Putz, Erlangen*

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt C. Schweizer, R. Fietkau und F. Putz und 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

- Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B (1992) Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 326(24):1593–1598. <https://doi.org/10.1056/nejm199206113262403>
- Ji Y, Du X, Zhu W, Yang Y, Ma J, Zhang L, Li J, Tao H, Xia J, Yang H, Huang J, Bao Y, Du D, Liu D, Wang X, Li C, Yang X, Zeng M, Liu Z, Zheng W, Pu J, Chen J, Hu W, Li P, Wang J, Xu Y, Zheng X, Chen J, Wang W, Tao G, Cai J, Zhao J, Zhu J, Jiang M, Yan Y, Xu G, Bu S, Song B, Xie K, Huang S, Zheng Y, Sheng L, Lai X, Chen Y, Cheng L, Hu X, Ji W, Fang M, Kong Y, Yu X, Li H, Li R, Shi L, Shen W, Zhu C, Lv J, Huang R, He H, Chen M (2021) Efficacy of concurrent chemoradiotherapy with S-1 vs radiotherapy alone for older patients with esophageal cancer: a multicenter randomized phase 3 clinical trial. *JAMA Oncol* 7(10):1459–1466. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2705>
- Wakui R, Yamashita H, Okuma K, Kobayashi S, Shiraishi K, Terahara A, Sasano N, Ohtomo K, Nakagawa K (2010) Esophageal cancer: definitive chemoradiotherapy for elderly patients. *Dis Esophagus* 23(7):572–579. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2010.01062.x>
- Tougeron D, Di Fiore F, Thureau S, Berbera N, Iwanicki-Caron I, Hamidou H, Paillot B, Michel P (2008) Safety and outcome of definitive chemoradiotherapy in elderly patients with oesophageal cancer. *Br J Cancer* 99(10):1586–1592. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604749>
- Takeuchi S, Ohtsu A, Doi T, Kojima T, Minashi K, Mera K, Yano T, Tahara M, Muto M, Nihei K (2007) A retrospective study of definitive chemoradiotherapy for elderly patients with esophageal cancer. *Am J Clin Oncol* 30(6):607–611. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3180ca7c84>
- Koëter M, van Putten M, Verhoeven RHA, Lemmens V, Nieuwenhuijzen GAP (2018) Definitive chemoradiation or surgery in elderly patients with potentially curable esophageal cancer in the Netherlands: a nationwide population-based study on patterns of care and survival. *Acta Oncol* 57(9):1192–1200. <https://doi.org/10.1080/0284186x.2018.1450521>
- Vlacich G, Samson PP, Perkins SM, Roach MC, Parikh PJ, Bradley JD, Lockhart AC, Puri V, Meyers BF, Kozower B, Robinson CG (2017) Treatment utilization and outcomes in elderly patients with locally advanced esophageal carcinoma: a review of the National Cancer Database. *Cancer Med* 6(12):2886–2896. <https://doi.org/10.1002/cam4.1250>
- Chen M, Liu X, Han C, Wang X, Zhao Y, Pang Q, Sun X, Li G, Zhang K, Li L, Qiao X, Lin Y, Chen J, Xiao Z (2020) Does chemoradiotherapy benefit elderly patients with esophageal squamous cell cancer? A propensity-score matched analysis on multicenter data (3JECROG R-03A). *BMC Cancer* 20(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6461-z>
- Ji Y, Du X, Tian Y, Sheng L, Cheng L, Chen Y, Qiu G, Zhou X, Bao W, Zhang D, Chen M (2017) A phase II study of S-1 with concurrent radiotherapy in elderly patients with esophageal cancer. *Oncotarget* 8(47):83022–83029. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20938>
- Ji Y, Qiu G, Sheng L, Sun X, Zheng Y, Chen M, Du X (2016) A phase I dose escalation study of S-1 with concurrent radiotherapy in elderly patients with esophageal cancer. *J Thorac Dis* 8(3):451–458. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.02.70>
- Kobayakawa M, Kojima Y (2011) Tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) approved for the treatment of advanced gastric cancer in adults when given in combination with cisplatin: a review comparing it with other fluoropyrimidine-based therapies. *OTT* 4:193–201. <https://doi.org/10.2147/ott.S19059>
- Münch S, Marr L, Feuerecker B, Dapper H, Braren R, Combs SE, Duma MN (2020) Impact of (18)F-FDG-PET/CT on the identification of regional lymph node metastases and delineation of the primary tumor in esophageal squamous cell carcinoma patients. *Strahlenther Onkol* 196(9):787–794. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01630-y>
- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 366(22):2074–2084. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>
- Kretschmer EM, Pavic M, Stark LS, Hertler C, Guckenberger M (2020) Radiotherapy of the oldest old-feasibility and institutional analysis. *Strahlenther Onkol* 196(8):683–690. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01621-z>



Unerwünschte Ereignisse bei Patienten unter Immuntherapie nach Strahlentherapie – gepoolte Analyse von Studien aus der Datenbank der US Food and Drug Administration

Paul Griebel¹ · Jürgen Dunst¹

Angenommen: 23. Februar 2022 / Online publiziert: 31. März 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund und Ziele Der klinische Erfolg von Immuncheckpointinhibitoren (ICI) hat die Immuntherapie – neben der Chirurgie, Chemo- und Radiotherapie (RT) – als vierte Säule der Krebsbehandlung etabliert. Im Vergleich zu konventionellen Chemotherapeutika weisen ICI ein eigenes Spektrum an Nebenwirkungen auf, das sich vor allem durch Überaktivierung und Toleranzverlust des Immunsystems erklären lässt [1]. Diese Therapeutika werden aktuell noch hauptsächlich in palliativer Indikation und – aufgrund hoher Kosten – meist als Zweit- bzw. Drittlinientherapie eingesetzt. Ein Großteil der Patienten hat zu diesem Zeitpunkt bereits eine Strahlentherapie erhalten. Durch die Freisetzung von Stresssignalen und Neoantigenen wird der Bestrahlung ebenfalls eine immunmodulierende Funktion zugesprochen [2, 3]. Solche Effekte haben eine lange Halbwertszeit. Biologisch ist es also wahrscheinlich, dass eine Abfolge der beiden Therapien verstärkt immunogen wirkt. In Zukunft muss das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer therapeutisch erhofften Synergie mit einer Verstärkung von adversen Effekten bedacht werden [4].

Im klinischen Alltag werden allerdings bereits heute zahlreiche Patienten mit kurz zuvor erfolgter Radiotherapie auf eine Immuntherapie eingestellt. Da eine enge zeitliche Abfolge jedoch ein Ausschlusskriterium der meisten ICI-Zu-

lassungsstudien war, fehlen derzeit noch für die Behandlungsplanung Daten, um die Sicherheit dieser Sequenz zu optimieren. Anscher et al. [5] analysierten daher die Metadaten aus Zulassungsstudien, um eine erste Einschätzung bezüglich veränderter Nebenwirkungsprofile treffen zu können.

Patienten und Methoden Die Autoren kombinierten Daten aus 68 klinischen Studien zwischen Februar 2003 und Dezember 2019. Sie trennten eine Gruppe von Patienten mit einer RT vor mehr als 90 Tagen (>90d) von einer Kohorte mit einer RT innerhalb von 90 Tagen (≤90d) vor Beginn des ICI, da sich in dieser Zeitspanne nach Therapieabschluss noch akute Strahlenreaktionen manifestieren können. Mithilfe eines „propensity score“ [6] stellten sie beiden Gruppen eine gleiche Anzahl an ICI-Patienten ohne vorherige RT gegenüber. Verglichen wurden die Gruppen im Hinblick auf typische ICI-assozierte Nebenwirkungen.

Ergebnisse Von 25.469 infrage kommenden Patienten wurden 16.875 in die Analyse eingeschlossen. Kriterien waren die erfolgte Behandlung mit einem Checkpointinhibitor und das Vorhandensein aller Variablen, welche in der Propensity-Analyse berücksichtigt worden waren. Davon erhielten 13.956 (83 %) keine vorherige RT, 1146 (6 %) >90d und 1773 (11 %) ≤90d. Der Großteil der Patienten war jünger als 65 (56,1 %), männlich (62,1 %), weiß (79,7 %) und wurde in den USA behandelt (40 %). Die häufigsten Primärtumoren gingen von Lunge, Haut, Niere, Oropharynx und Blase aus.

Es zeigten sich in allen Vergleichen keine Unterschiede in den Nebenwirkungen von Grad 3–4 für Patienten mit oder ohne vorherige Radiotherapie. Vor jeglicher Anpassung der Stichprobenverteilung zeigten Patienten mit RT ≤90d häufiger Nebenwirkungen vom Grad 1–2, und zwar in Form von Fatigue, Endokrinopathien und Pneumonitis.

Originalpublikation Anscher MS, Arora S, Weinstock C et al (2022) Association of Radiation Therapy With Risk of Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy: A Pooled Analysis of Trials in the US Food and Drug Administration Database. *JAMA Oncol.* 2 Jan 6:e216439. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6439>. Online ahead of print. PMID:34989781.

✉ Prof. Dr. Jürgen Dunst
juergen.dunst@uksh.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Feldstr. 21, 24105 Kiel, Deutschland

Bei einer RT >90 d wurde einzig eine höhere Rate an Low-grade-Pneumonitiden festgestellt.

Nach Normalisierung der Vergleichsgruppen mittels des „propensity score“ zeigte sich weiterhin eine höhere Inzidenz von Pneumonitiden bei allen Patienten mit einer vorangegangenen RT. Erfolgte diese nach einem Intervall ≤ 90 d, zeigte sich zusätzlich eine Häufung von Fatigue, Thrombozytopenie und renalen Nebenwirkungen, während unerwünschte dermatologische Effekte seltener waren. Weiterhin machte eine RT nach ≤ 90 d einen Therapieabbruch aufgrund von Pneumonitis häufiger als ohne RT notwendig. Ein Therapieabbruch in der >90 d-Gruppe war interessanterweise seltener.

Im Vergleich zwischen den gängigsten Checkpointinhibitoren untereinander zeigte eine vorherige RT gegenüber der Kontrollgruppe verschiedene Effekte. Während eine Kombinationstherapie mit Anti-PD-1 und Anti-CTLA-4 häufiger Kolitiden machte, waren Endokrinopathien seltener. Unter einer PD-L1-Therapie waren dagegen Endokrinopathien und Pneumonitiden häufiger. Bei allen Präparaten war Fatigue nach RT gehäuft.

Schlussfolgerungen der Autoren Die Autoren stellen fest, dass in keiner der 68 analysierten Studien ein Zusammenhang besteht zwischen der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen unter Immuntherapie nach vorangegangener Radiotherapie. Sie erkennen jedoch eine Häufung von geringgradigen Nebenwirkungen wie Fatigue, Endokrinopathie und Pneumonitis, wenn die RT ≤ 90 Tage zurücklag.

Kommentar

Viele Patienten werden in engem zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer Immuntherapie bestrahlt, häufig in palliativer Indikation, z. B. bei schmerzhaften Knochenmetastasen. Diese Kombination wird aus Notwendigkeit und aufgrund fehlender aussagekräftiger Daten mehr oder weniger unkritisch durchgeführt. Prospektive Daten bezüglich der Sicherheit einer solchen Behandlungsabfolge sind rar.

Anscher und Kollegen ziehen nun in ihrer Studie aus bereits vorhandenen Datensätzen erste klinisch relevante Schlüsse und überbrücken damit das vorherrschende Wissensvakuum. Die Arbeit hat jedoch einige Limitationen, die für behandlungsrelevante Schlussfolgerungen bedacht werden sollten. Erstens umfasste die Studie Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen, die unterschiedlich behandelt wurden. Nebenwirkungen sind meist organspezifisch und damit entscheidend von der Lokalisation der Bestrahlung abhängig. Es gibt zusätzlich Grund zu der Annahme, dass Dosis und Fraktionierung der RT Einfluss auf den immunmodulatorischen Effekt der Bestrahlung haben [2].

Zweitens wurden in den Zulassungsstudien keine Details bezüglich der Radiotherapie erfasst, was die nicht zufriedenstellende binäre Einteilung der Patienten in „RT“ und „keine RT“ erforderlich machte. Die dadurch verursachte Datenunsicherheit sorgt für differente Ergebnisse je nach Betrachtungsmethode. Dennoch lassen sich aus der Analyse dieser Metadaten vorsichtige Schlüsse für die klinische Praxis ziehen:

- Der Großteil der Patienten war von Lungenkrebs befallen, mit über 30 % in der ≤ 90 d- und über 50 % in der >90 d-Gruppe. Man kann annehmen, dass die RT in dieser Population häufig das Lungengewebe der betreffenden Patienten miterfasste. Radiogene Reaktionen an der Lunge treten oft erst Monate nach Therapie auf [7]. Es ist plausibel anzunehmen, dass eine Immuntherapie diese entzündlichen Prozesse verstärkt hat. Dies erklärt die Häufung von Pneumonitiden in beiden Post-RT-Gruppen, und diese Nebenwirkung rechtfertigt die Entscheidung, die Therapie abzubrechen. Vor allem kurzfristig nach einer Strahlenbehandlung der Lunge sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapie mit Checkpointinhibitoren sorgfältig abgewogen werden. Im Umkehrschluss muss man bei diesem Patientenkollektiv in Antizipation einer möglichen späteren ICI-Therapie diesen Aspekt bereits bei der Bestrahlungsplanung berücksichtigen.
- Eine Erklärung für die vereinzelt beobachtete höhere Rate von Thrombozytopenien bei fehlender Häufung von Neutropenien in der ≤ 90 d-Gruppe bleibt offen. Theoretisch könnte eine Bestrahlung des Knochenmarks über eine Immunsuppression die Wirksamkeit eines ICI negativ beeinflussen. Eine klinische Relevanz ist unwahrscheinlich.
- Dass sich schwere Nebenwirkungen der ICI-Therapie nach Bestrahlung nicht häufen, spricht für eine ausreichende Sicherheit in der aktuellen, heterogenen klinischen Praxis. Es ist jedoch zu vermuten, dass die Immunogenität der Bestrahlungsmodalitäten direkt mit der Wahrscheinlichkeit von höhergradigen Nebenwirkungen korreliert ist. Aktuelles Wissen über den Effekt von Dosis, Lokalisation und Fraktionierung auf das Immunsystem sollte also in die Behandlungsplanung mit eingehen.

Fazit

Eine Therapie mit Immuneckpointinhibitoren in kurzer Abfolge nach einer Radiotherapie ist oft klinisch notwendig. In der hier vorgestellten Analyse von über 2900 Strahlentherapiepatienten aus 68 verschiedenen Studien mit Immuntherapie ergab sich bisher kein Hinweis für ein erhöhtes Risiko höhergradiger Nebenwirkungen dieser Kombi-

nationstherapie. Geringgradige Toxizitäten können häufiger auftreten, zwingen aber selten zum Therapieabbruch. In prospektiven Studien sollten künftig Details der Radiotherapie, wie Dosis, Fraktionierung und Lokalisation, besser miterfasst und mitgeteilt werden.

Cand. med. Paul Griebel, Kiel und Prof. Dr. Jürgen Dunst, Kiel

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt P. Griebel 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. Gumusay O, Callan J, Rugo HS (2022) Immunotherapy toxicity: identification and management. *Breast Cancer Res Treat.* <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06480-5>
2. Frey B, Rubner Y, Kulzer L et al (2014) Antitumor immune responses induced by ionizing irradiation and further immune stimulation. *Cancer Immunol Immunother* 63:29–36
3. Lussier DM, Alspach E, Ward JP et al (2021) Radiation-induced neoantigens broaden the immunotherapeutic window of cancers with low mutational loads. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118:e2102611118
4. Hwang WL, Pike LRG, Royce TJ et al (2018) Safety of combining radiotherapy with immune-checkpoint inhibition. *Nat Rev Clin Oncol* 15:477–494
5. Anscher MS, Arora S, Weinstock C et al (2022) Association of radiation therapy with risk of adverse events in patients receiving immunotherapy: a pooled analysis of trials in the US Food and Drug Administration Database. *JAMA Oncol.* <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6439>
6. Austin PC (2011) An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res* 46:399–424
7. Giuranno L, Ient J, De Ruyscher D, Vooijs MA (2019) Radiation-induced lung injury (RILI). *Front Oncol.* <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00877>