



Organerhaltende Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms: 10-Jahres-Daten der britischen BC2001-Studie

Felix Grabenbauer¹ · Michael Flentje¹

Angenommen: 24. Januar 2023 / Online publiziert: 23. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Hintergrund BC2001, die größte randomisierte Studie zur organerhaltenden Behandlung des muskelinvasiven Blasenkarzinoms (MIBC), zeigte eine Verbesserung in der lokoregionären Tumorkontrolle durch Hinzunahme von 5-Fluorouracil (5-FU) und Mitomycin C (MMC) zur Bestrahlung. Die 5-Jahres-Daten wurden bereits 2012 im *N Engl J Med* publiziert [1]. Die aktuelle Publikation betrifft Langzeitdaten mit 10-Jahres-Follow-up [2].

Material und Methoden Angelegt wurde die randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie im multifaktoriellen 2 × 2-Aufbau, d. h., das Patientenkollektiv wurde zu zwei Fragestellungen jeweils zweiarig randomisiert. Einerseits erfolgte die Randomisierung in die zwei Arme Radiochemotherapie vs. alleinige Bestrahlung. Die zweite Randomisierung erfolgte anhand der Bestrahlungsvolumina in Standardbestrahlung des gesamten Blasen volumens vs. hoch dosierte Teilvolumenbestrahlung der Blase; restliche, tumorferne (> 1,5 cm) Blasenabschnitte wurden dabei mit 80 % der Referenzdosis bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgte entweder moderat-hypofraktioniert mit 55 Gy in 20 Fraktionen (ED 2,75 Gy) oder konventionell-fraktioniert mit 64 Gy in 32 Fraktionen (ED 2 Gy). Die simultane Chemotherapie bestand aus 5-FU (500 mg/m² KOF d1-5, 16–20, i. v., kontinuierliche Infusion) und Mitomycin C (12 mg/m² KOF d1, Bolus i. v.). Endpunkte waren die lokoregionäre Kontrolle (primärer Endpunkt), invasive lokoregionäre Kontrolle (primärer Endpunkt für Randomisierung Radiotherapie), Rate an Salvage-Zystektomien, progressionsfreies Überle-

ben (PFS), krankheitsfreies Überleben (DFS), metastasenfreies Überleben (MFS), blasenkrebspezifisches Überleben (BCSS), Gesamtüberleben und Toxizität. Das mediane Follow-up betrug 9,9 Jahre.

Ergebnisse Die Radiochemotherapie verbesserte gegenüber der alleinigen Bestrahlung sowohl die lokoregionäre Kontrolle (HR 0,61, $p=0,004$) und die invasive lokoregionäre Kontrolle (HR 0,55, $p=0,006$) als auch das PFS (63 % vs. 49 %, $p=0,004$). Ein Trend war erkennbar für das DFS (HR 0,78, $p=0,069$) und das MFS (HR 0,78, $p=0,089$), jedoch nicht für das Gesamtüberleben (HR 0,88, $p=0,3$). Die 5-Jahres-Zystektomie rate betrug 14 % bei Radiochemotherapie gegenüber 22 % bei Strahlentherapie allein (HR 0,54, $p=0,034$). Zwischen Standard- und hoch dosierter Teilvolumenbestrahlung ergaben sich keine Unterschiede.

Schlussfolgerung der Autoren Die BC2001-Studie zeigt einen Vorteil der Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie, der sich auch im Langzeitverlauf bestätigt.

Kommentar

Die Zystektomie galt und gilt immer noch als Standardtherapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms [3]. Allerdings betrug die Rate einer kompletten Kontinenz selbst bei orthotoper Neoblase an spezialisierten Zentren nur zwischen 70 und 93 % und bei männlichen Patienten konnte die erektile Funktion nur in 33–100 % erhalten werden [4, 5]. Die 5-Jahres-Überlebenszeiten nach Zystektomie liegen zwischen 40 und 60 %.

Die organerhaltende trimodale Behandlung des muskelinvasiven Blasenkarzinoms (TUR plus RT plus simultane Chemotherapie) steht den Resultaten der radikalen Zystektomie in Bezug auf das Überleben keineswegs nach [6, 7]. Es gibt zwar weiterhin keine randomisierten Studien mit direktem Vergleich der Verfahren, aber eine kürzliche

Originalpublikation Hall E, Hussain SA, Porta Net al (2022) Chemoradiotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer: 10-yr Follow-up of the Phase 3 Randomised Controlled BC2001 Trial. *Eur Urol* 82:273–279.

✉ Felix Grabenbauer
grabenbaue_f@ukw.de

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Uniklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

Metaanalyse von Arcangeli et al. zeigte eine signifikante Überlegenheit im 5-Jahres-Überleben mit 57 % ($n=3131$) vs. 52 % ($n=10.265$, $p=0,04$) zugunsten der blasenerhaltenden Radiochemotherapie; dieser Überlebensvorteil blieb auch bestehen, wenn die Zystektomie mit einer neoadjuvanten Chemotherapie kombiniert wurde [8].

Die BC2001-Studie ist für interdisziplinäre Diskussionen wichtig, weil sie die beste Evidenz für die organerhaltende Radiochemotherapie liefert. Weltweit sticht diese britische Studie durch valide Langzeitdaten hervor. Für Radioonkologen sind folgende Aspekte besonders relevant:

- Die simultane Radiochemotherapie kann guten Gewissens in jeder Tumorkonferenz bzw. bei Beratung jedes individuellen Patienten als Therapie der ersten Wahl beim muskelinvasiven Blasenkarzinom empfohlen werden. Es gibt keinen Überlebensnachteil gegenüber der Zystektomie, und 80 % der Patienten können ihre Blase langfristig behalten.
- In den USA und in Deutschland wird zur Strahlensensibilisierung meistens Cisplatin verwendet; neben den prospektiven, nichtrandomisierten Studien (z. B. aus Erlangen) beruht dies vor allem auf einer kleinen kanadischen Studie [9]. Die BC2001-Studie zeigt mit höchster Evidenz, dass mit 5-FU/MMC eine vermutlich äquieffektive Chemotherapie zur Verfügung steht (mit sogar relativ niedrig dosiertem 5-FU). Das heißt nicht, dass man auf bewährtes Cisplatin verzichten muss, aber die Option 5-FU/MMC verbreitert sicher das Indikationsspektrum für die Radiochemotherapie in dem älter werdenden Patientenkollektiv, und wir sollten öfter an diese Option denken.
- Nichtradioonkologen sehen in der Radiochemotherapie, wenn überhaupt, die einzige Alternative zur Zystektomie und empfehlen gelegentlich eine Operation, wenn eine Radiochemotherapie nicht möglich ist. Die BC2001-Studie zeigt ganz klar, dass auch die alleinige Radiotherapie eine ziemlich gute Option ist.
- Die hier durch 2×2-Design geprüfte zweite Fragestellung zur Dosisescalation ergab keine Vorteile. Die bisher üblichen Konzepte (ganze Blase, ca. 60 Gy in konventioneller Fraktionierung) bleiben also Standard.
- Nicht vergessen sollte man auch die Möglichkeit der moderaten Hypofraktionierung. In einer zwischenzeitlichen Metaanalyse mit 782 Patienten in der BC2001- und BCON-Studie (Carbogen und Nicotinamid als Sensitizer) war das hypofraktionierte Schema mit 55 Gy in 20 Fraktionen der Standardfraktionierung bezüglich der invasiven lokoregionären Tumorkontrolle sogar überlegen und in puncto (Spät-)Toxizität nicht schlechter [10].
- Ob zukünftig eine Immuntherapie in Kombination mit Strahlentherapie eine Rolle spielen wird, ist noch unklar. Das Transitionalzellkarzinom der Blase gilt als im-

munologisch „heißer“ Tumor. Bisher gibt es allerdings kleine einarmige Phase-II-Studien. Beispielsweise zeigten sich in der RACE-IT-Studie (4 Zyklen Nivolumab 240 mg q2w, Start eine Woche vor Bestrahlungsbeginn, 50,40 Gy auf Blase/Becken, gefolgt von radikaler Zystektomie, keine Chemotherapie) eine radiologische Gesamtansprechrate von 71 % (davon 16 % CR) sowie 39 % pathologische Komplettremission (ypT0) nach anschließender Zystektomie [11]. Die Ergebnisse randomisierter Studien mit Pembrolizumab (Keynote-992) und Durvalumab (RadIO ISRCTN43698103) werden erwartet.

Zusammenfassend zeigt die BC2001-Studie erneut und eindrucksvoll, dass eine trimodale organerhaltende Radiochemotherapie eine valide Alternative zur radikalen Zystektomie darstellt.

Felix Grabenbauer und Michael Flentje, Würzburg

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt F. Grabenbauer und M. Flentje 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. James ND, Hussain SA, Hall E et al (2012) Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 366:1477–1488
2. Hall E, Hussain SA, Porta N et al (2022) Chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer: 10-yr follow-up of the phase 3 randomised controlled BC2001 trial. *Eur Urol* 82:273–279
3. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J et al (2019) Extended versus limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: survival results from a prospective, randomized trial. *Eur Urol* 75:604–611
4. Tyritzis SI, Hosseini A, Collins J et al (2013) Oncologic, functional, and complications outcomes of robot-assisted radical cystectomy with totally intracorporeal neobladder diversion. *Eur Urol* 64:734–741



Kein Vorteil einer Erhaltungstherapie mit Afatinib in der adjuvanten Therapie von Kopf-Hals-Tumoren

Alexander Maximilian Ziebolz^{1,2}

Angenommen: 24. Februar 2023 / Online publiziert: 3. März 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2023

Hintergrund Für operativ versorgte fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region ab dem Stadium III oder IV bzw. für Stadium I/II mit Risikofaktoren stellt die adjuvante Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie den Therapiestandard dar [1]. Die zusätzliche simultane Chemotherapie wird dabei bei randbildender Resektion (R1) oder bei extrakapsulärem Lymphknotenbefall empfohlen [2, 3]. In der vorliegenden Studie wurde die Option einer Erhaltungstherapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Afatinib untersucht [4].

Patienten und Methodik Für die vorliegende Studie war ein Einschluss von 300 Patienten geplant, um eine Erhöhung des 2-jährigen krankheitsfreien Überlebens („disease-free survival“ [DFS]) um 15 %-Punkte von 55 % in der Placebogruppe auf 70 % in der Therapiegruppe mit Afatinib zu detektieren. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben („overall-survival“) und die Lebensqualität.

In die Studie wurden PatientInnen mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Oropharynx, des Larynx oder des Hypopharynx eingeschlossen. Sie mussten außerdem mindestens 18 Jahre alt sein, einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG-PS) von maximal 2 haben und eine adjuvante Radiotherapie von mindestens 60 Gy, maximal 66 Gy erhalten haben. Fernmetastasierung und makroskopisch in-

komplette Resektion (R2-Status) waren Ausschlusskriterien.

Die Erhaltungstherapie sollte bestenfalls innerhalb von drei Tagen nach Randomisierung eingeleitet werden. Bei radiogener Dermatitis und Mukositis wurde den PatientInnen allerdings eine Rekonvaleszenzzeit eingeräumt, um die Nebenwirkungen auf Grad 1 nach den Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) zu senken. Während der laufenden Studie erfolgte eine Änderung des Protokolls, die Rekrutierung und Randomisierung bei Abschluss der Strahlentherapie erlaubte, um die Rekrutierung der Studie zu verbessern.

Bei Toxizität durch die Studienmedikation waren sowohl eine Dosisreduktion als auch ein Abbruch möglich. Die Auswertung erfolgte nach dem Intention-to-treat-Prinzip.

Ergebnisse Insgesamt wurden zwischen Dezember 2011 und Dezember 2017 167 der benötigten 300 PatientInnen in 19 Institutionen des französischen Kopf-Hals-Radioonkologie-Netzwerks (GORTEC) rekrutiert. Hiervon wurden 134 randomisiert, 67 erhielten Afatinib, 66 das Placebo (ein Patient verweigerte die Einnahme). Es beendeten 19 die Erhaltungstherapie mit Afatinib und 40 die Placebothherapie. Von den 48 Therapieabbrüchen in der Afatinibgruppe erfolgten 33 wegen Toxizität, die mediane Einnahmedauer von Afatinib betrug 2 Monate. Von den 27 Therapieabbrüchen in der Placebogruppe erfolgten 8 aufgrund von Toxizität. Die Raten an Rezidiven (Afatinib 6, Placebo 8) und Zweitkarzinomen (Afatinib 1, Placebo 3) waren nicht statistisch signifikant. Insgesamt berichteten 99,2 % aller Patienten (100 % der Afatinibgruppe und 98,5 % der Placebogruppe) von Toxizität, wobei 41,8 % der Afatinibgruppe und 7,6 % der Placebogruppe mindestens ein Ereignis CTCAE III° oder höher angaben. Am häufigsten traten Diarrhö, Erythem und Mukositis auf. In 82 % der Afatinibgruppe führte dies zu Behandlungspausen und in 64 % zu Dosisreduktionen. Im Dezember 2017 führten die niedrige Rekrutierungsrate sowie die hohe Rate an Studienabbrechern zur vorzeitigen Beendigung der Studie.

Originalpublikation Radacot S, Thennevet I, Ouldbey Y et al (2023) Afatinib maintenance therapy following post-operative radiochemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Results from the phase III randomised double-blind placebo-controlled study BIB2992ORL (GORTEC 2010e02). *European Journal of Cancer* 178:114e127.

✉ Alexander Maximilian Ziebolz
ziebolza@gmail.com

- ¹ MVZ für Strahlentherapie und Radioonkologie, Buchforststraße 14, 51103 Köln, Deutschland
- ² Arbeitsgruppe junge DEGRO der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e.V., Berlin, Deutschland

In der Auswertung zeigte sich kein signifikanter Unterschied für das 2-Jahres-DFS zwischen Afatinib und Placebogruppe (61 % Afatinib, 64 % Placebo). Ein Unterschied im OS zeigte sich nicht, die Lebensqualität zeigte in der Afatinibgruppe keine signifikante Verbesserung.

Schlussfolgerungen der Autoren Eine Erhaltungstherapie mit Afatinib ist auf der Basis dieser Ergebnisse nicht zu empfehlen.

Kommentar

Prinzipiell ist es bedauerlich, dass aus der vorliegenden Studie keine neue Therapieoption abgeleitet werden kann. Erfreulich ist aber ein von der Literatur abweichendes, deutlich besseres DFS von 61 % bzw. 64 % in beiden Gruppen im Vergleich zu den erwarteten 55 %. Die Autoren führen hier als Begründung einerseits verbesserte Techniken der Strahlentherapie an. Andererseits haben in der vorliegenden Studie 77 % der Patienten eine dritte Gabe Cisplatin erhalten, verglichen mit 61 % in der Cooper-Studie und 50 % in der Bernier-Studie. Auch ist anzumerken, dass nur 66 von 134 inkludierten PatientInnen eine HPV-Testung erhielten. Die positiv getesteten PatientInnen verteilten sich mit 14 in der Afatinib- und 17 in der Placebogruppe ähnlich. Insgesamt ist bei einer so häufigen Entität wie dem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs und der Rekrutierung in 19 Zentren über 6 Jahre die Anzahl der rekrutierten Patienten überraschend gering (weniger als 3 Patienten pro Zentrum pro Jahr).

Die Konzeption der Studie erfolgte 2009 und 2010 unter dem Eindruck der Bonner-Studie [5], die einen „benefit“ für die Hinzunahme des monoklonalen EGFR-Antikörpers Cetuximab zur Radiotherapie zeigte. Leider konnte die Radioimmuntherapie mit Cetuximab im Head-to-head-Vergleich mit der konventionellen Radiochemotherapie mit Cisplatin nicht bestehen und zeigte sogar eine schlechtere Verträglichkeit [6]. In Anbetracht guter Ergebnisse mit Afatinib in der Therapie von EGFR-mutierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen [7] hätte man allerdings durchaus einen positiven Effekt erwarten können.

Insgesamt kann auf der Basis dieser Studie eine Erhaltungstherapie mit Afatinib für alle PatientInnen mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs nicht empfohlen werden. Spannend wäre eine vorherige Testung auf EGFR-Mutationen gewesen, diese ist leider nicht erfolgt.

Neben der in dieser Studie untersuchten Anti-EGFR-Erhaltungstherapie wurde und wird in mehreren Studien (KEYNOTE-037, NIVOPOSTOP, NCT03811015) auch die Hinzunahme von PD-L1- bzw. PD-1-gerichteten Therapien als additive Therapie in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren untersucht. Diese Strategie war ja in der PACIFIC-

Studie [8] beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom sowie im postoperativen Setting beim Nierenzellkarzinom (KEYNOTE-564) und Ösophaguskarzinom (CheckMate 577) erfolgreich. Bei Kopf-Hals-Tumoren sind die Ergebnisse dieser Immunerhaltungstherapie im kurativen Setting aber bisher ebenfalls erfolglos [9].

Fazit

Leider konnten die Autoren der GORTEC-2010-02-Studie keinen Vorteil für die Erhaltungstherapie mit Afatinib zeigen. Somit bleibt in der Welt der Kopf-Hals-Onkologie, zumindest bezüglich der für die Radioonkologie relevanten kurativen Therapiesituation, vorerst alles beim Alten. Positiv an der Studie hervorzuheben ist allerdings das gegenüber der Studienplanung um mehr als 5 % höhere DFS nach 2 Jahren, was auf Fortschritte der operativen und radioonkologischen Therapie zurückgeführt werden kann.

Alexander M. Ziebolz, Köln

Interessenkonflikt A.M. Ziebolz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH et al (1991) Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20(1):21–28
2. Bernier J, Dommange C, Ozsahin M et al (2004) European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350:1945–1952
3. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al (2004) Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350:1937–1944
4. Racadot S, Thennevet I, Ouldbey Y et al (2023) Afatinib maintenance therapy following post-operative radiochemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Results from the phase III randomised double-blind placebo-controlled study BIB2992ORL (GORTEC 2010e02). *Eur J Cancer* 178:114–127
5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11:21–28
6. Magrini SM, Buglione M, Corvò R et al (2016) Cetuximab and radiotherapy versus Cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.1671>
7. Zhang L (2021) Efficacy and safety of afatinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations: a real-world study based meta-analysis. *J Clin Oncol* 34:427–435
8. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al (2017) Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377:1919–1929
9. Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA et al (2022) Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Oncol* 29:3044–3060



Sekundärmalignome nach Ganzkörperbestrahlung pädiatrischer Leukämiepatienten – eine kritische Re-Evaluation der multizentrischen ALL-SCT-BFM-2003-Studie

Christian Knaack¹ · Michael Oertel¹ · Hans Theodor Eich¹

Angenommen: 2. März 2023 / Online publiziert: 16. März 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Einleitung Die Ganzkörperbestrahlung (TBI) ist eine wirksame Konditionierungsmodalität vor allogener Stammzelltransplantation (SCT) mit dem Ziel der Depletion des Knochenmarks und damit Eradikation der malignen Zellen [1]. Die multizentrische ALL-SCT-BFM-2003-Studie erzielte mit einer Kombination aus TBI und Etoposid ein gutes Langzeitüberleben für pädiatrische Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL), unabhängig vom Donorstatus [2]. Die jetzt veröffentlichten Daten zu Sekundärmalignomen (SMN) erfordern eine kritische Re-Evaluation.

Methodik Es handelt sich um eine prospektive multizentrische Studie mit 705 Patienten. Die Daten wurden von September 2003 bis September 2011 sowie in der erweiterten Registrierung bis September 2013 erhoben. 558 Patienten erhielten hierbei eine Konditionierung mittels 12 Gy TBI als 2-mal tägliche Radiatio von 2 Gy sowie Etoposid (60 mg/kg). Bei einem Kindesalter von bis zu 2 Jahren oder Kontraindikation gegen eine TBI (z. B. Vorbestrahlung des ZNS) erfolgte die Konditionierung mit Busulfan, Cyclophosphamid und Etoposid (110 Patienten). Die Nachbeobachtung fand über einen medianen Zeitraum von 5,3 Jahren statt (TBI: 5,8 Jahre vs. Non-TBI: 4,4 Jahre).

Ergebnisse Es wurden bei 33 Patienten insgesamt 39 SMN diagnostiziert; diese entfielen ausschließlich auf die Therapiegruppe mit TBI. Bezüglich der Entitäten wurden fünf Fälle eines myelodysplastischen Syndroms/einer akuten myeloischen Leukämie (13%), 14 Fälle von Schilddrüsenkarzinomen (36%), vier Glioblastome und Basalzellkarzinome (jeweils 10%) sowie seltenere Erkrankungen berichtet. Bei sechs Patienten lagen mehrere SMN vor. Die 5- bzw. 10-Jahres-Inzidenzen von SMN betragen $0,02 \pm 0,01$ und $0,13 \pm 0,03$. Nach einem medianen Follow-up von 5,8 Jahren nach Diagnose des SMN waren 64% der Patienten noch am Leben, mit einer kumulativen Mortalitätsinzidenz infolge des SMN von $0,00 \pm 0,00$ nach 5 Jahren und $0,06 \pm 0,02$ nach 10 Jahren (bezogen auf die Gesamtkohorte). In der univariaten Analyse zeigte sich allein die TBI als signifikanter Risikofaktor für ein SMN (Testung von TBI, Alter bei SCT, Donortyp, Stammzellquelle, Remissionsstatus vor SCT, CMV-Konstellation, akute bzw. chronische „graft-versus-host disease“), während sich in der multivariaten Analyse kein Faktor als signifikant erwies. Eine vorherige ZNS-Bestrahlung war nicht mit dem Auftreten eines Glioblastoms assoziiert ($p=0,22$).

Schlussfolgerung der Autoren Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der Goldstandard der TBI für pädiatrische ALL-Patienten weiterhin zu rechtfertigen ist, empfehlen aber prospektive, randomisierte Studien, um alternative Therapieschemata zu testen. Eine kritische Evaluation der TBI sollte insbesondere für Patienten mit Keimzellmutationen und Prädispositionssyndromen erfolgen.

Kommentar

Die vorliegende Langzeitanalyse liefert wichtige Argumente zur Diskussion um den Stellenwert der TBI in der Behandlung pädiatrischer ALL-Patienten:

Originalpublikation Eichinger A, Poetschger U, Glogova E et al (2022) Incidence of subsequent malignancies after total body irradiation-based allogeneic HSCT in children with ALL – long-term follow-up from the prospective ALL-SCT 2003 trial. *Leukemia*. 2022 Nov; 36(11):2567–2576. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01693-z>. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36097283; PMCID: PMC9613465.

✉ Michael Oertel, Dr.
michael.oertel@ukmuenster.de

¹ Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie,
Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

- Für Langzeitüberlebende der ALL nach TBI tragen SMN zur Mortalität bei und nehmen nach 5 Jahren kontinuierlich zu. Sie übersteigen jedoch nicht die rezidivbedingte Mortalität (auch nach 10 Jahren: ca. 2× so hoch).
- Die Gesamtrate der SMN nach 5 Jahren liegt mit 2% innerhalb des zu erwartenden Bereichs (5,3–5,8%; Übersicht in [3]).
- Bei einem medianen Follow-up von 5,3 Jahren sollten die berichteten 10-Jahres-Raten der SMN vorsichtig interpretiert werden.
- Das Spektrum der SMN ist weit gefächert und meist adäquat behandelbar. Erkrankungen mit infauster Prognose wie das Glioblastom (4 Fälle) sind sehr selten.
- Die Kontrollgruppe ohne TBI ergab sich aus Patienten mit Kontraindikationen gegen die geplante TBI und Kindern bis 2 Jahren und ist daher kleiner (558 vs. 110) und weist signifikante Imbalancen auf (kürzeres Follow-up, Geschlecht, Alter, Donortyp, Stammzellquelle). Trotzdem überrascht die Rate von 0% SMN im Chemotherapiearm, da therapiebedingte hämatologische SMN auch hier zu erwarten wären.
- Relevante Informationen wie die antileukämische Therapie vor Konditionierung sowie die Rate von Prädispositionssyndromen wurden nicht erhoben.
- Auch wurden zusätzliche chemotherapie- und bestrahlungsassoziierte Nebenwirkungen wie kardiopulmonale Toxizitäten nicht dezidiert thematisiert; diese sind jedoch relevant für Langzeitmorbidität und -mortalität [3, 4].
- In der FORUM-Studie konnte eine Konditionierung mit 12 Gy TBI und Etoposid bei ALL-Patienten gegenüber einer reinen Chemotherapiestrategie ein verbessertes Gesamtüberleben (91% vs. 75% nach 2 Jahren) bei gleichzeitig niedrigerer Rezidivrate und therapiebedingter Mortalität erzielen ([5]; Kommentar in [6]).
- Durch Weiterentwicklung der TBI hin zu modernen Bestrahlungsansätzen wie Total-marrow- bzw. Total-lymphoid-Bestrahlung, in denen anstelle des Ganzkörpers selektiv Knochenmark bzw. Lymphknoten adressiert werden, ist eine Reduktion von Toxizitäten zu erwarten [7]. Unklar ist hierbei, wie sich die Verwendung intensitätsmodulierter Bestrahlungstechniken mit entsprechendem Niedrigdosisbereich auf die Rate an SMN auswirkt.

Schlussfolgerung Eine Konditionierung mittels TBI ist einer reinen Chemotherapie-konditionierung bei pädiatrischen ALL-Patienten überlegen, jedoch mit einer (gering) erhöhten Rate von Sekundärmalignomen verbunden. Dies rechtfertigt keinen allgemeinen Verzicht auf die TBI, sondern

sollte Ausgang für eine individualisierte Risikobewertung sein.

Christian Knaack, Michael Oertel, Hans Theodor Eich, Münster

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt C. Knaack, M. Oertel und H.T. Eich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Oertel M, Eich HT (2022) Radiotherapy for the treatment of leukemia. *Onkologe (Berl)* 28:1–7. <https://doi.org/10.1007/s00761-022-01163-2>
2. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A et al (2015) Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 33:1265–1274. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.9747>
3. Oertel M, Martel J, Mikesch J-H et al (2021) The burden of survivorship on hematological patients-long-term analysis of toxicities after total body irradiation and allogeneic stem cell transplantation. *Cancers (Basel)* 13:5640. <https://doi.org/10.3390/cancers13225640>
4. Oertel M, Kittel C, Martel J et al (2021) Pulmonary toxicity after total body irradiation—An underrated complication? Estimation of risk via normal tissue complication probability calculations and correlation with clinical data. *Cancers (Basel)* 13:2946. <https://doi.org/10.3390/cancers13122946>
5. Peters C, Dalle J-H, Locatelli F et al (2021) Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. *J Clin Oncol* 39:295–307. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02529>
6. Sauer MG (2021) Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL?: A multinational, randomized, noninferiority phase III study. *Strahlenther Onkol* 197:857–858. <https://doi.org/10.1007/s00066-021-01805-1>
7. Wong JYC, Filippi AR, Scorsetti M et al (2020) Total marrow and total lymphoid irradiation in bone marrow transplantation for acute leukaemia. *Lancet Oncol* 21:e477–e487. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30342-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30342-9)

Hier steht eine Anzeige.



Houten 2021

5. Kessler TM, Burkhard FC, Studer UE (2005) Clinical indications and outcomes with nerve-sparing cystectomy in patients with bladder cancer. *Urol Clin North Am* 32:165–175
6. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R et al (2002) Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 20:3061–3071
7. Mak RH, Hunt D, Shipley WU et al (2014) Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 32:3801–3809
8. Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S (2015) Radical cystectomy versus organ-sparing trimodality treatment in muscle-invasive bladder cancer: A systematic review of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 95:387–396
9. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K et al (1996) Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 14:2901–2907
10. Choudhury A, Porta N, Hall E et al (2021) Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol* 22:246–255
11. Schmid SC, Schiller K, Lewerich J et al (2022) Abstract LBA75—RACE IT: a prospective, single arm, multicenter, phase II-trial to assess safety and efficacy of preoperative RADIATION therapy before radical CystEctomy combined with ImmunoThe-
rapy in locally advanced urothelial carcinoma of the bladder (AB 65/18)—first results. *Ann Oncol* 33(suppl_7):S808–S869