



# Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Impfung von autologen tumorlysatsbeladenen dendritischen Zellen (DCVax-L) bei Patienten mit neu diagnostiziertem und rezidivierendem Glioblastom

Maximilian Y. Deng<sup>1,2,3</sup> · Jürgen Debus<sup>1,2,3,4</sup> · Laila König<sup>1,2,3</sup>

Angenommen: 16. Januar 2023 / Online publiziert: 20. Januar 2023  
© Der/die Autor(en) 2023

**Hintergrund der Arbeit** Das Glioblastom stellt die häufigste hochgradig maligne, primäre Hirntumorentität dar. Trotz multimodaler Therapie aus neurochirurgischer Resektion, Radio- und Chemotherapie liegt das mediane Gesamtüberleben bei 15–17 Monaten. Insbesondere in der Rezidivsituation existieren keine etablierten (Standard-)Therapien. Die vorliegende prospektive Phase-3-Studie untersucht, ob – verglichen mit der Radiochemotherapie – eine Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten mit neu diagnostiziertem (nGBM) und rezidivierendem Glioblastom (rGBM) durch die zusätzliche Impftherapie von autologen tumorlysatsbeladenen dendritischen Zellen (DCVax-L) erreicht werden kann.

**Studiendesign/Methode** Die multizentrische prospektive Phase-3-Studie rekrutierte im Zeitraum von August 2007 bis November 2015 insgesamt 331 Patienten an

94 Standorten in den USA, Kanada, dem Vereinigten Königreich und Deutschland. Nach erfolgtem „standard of care“ mittels Radiotherapie und simultaner Chemotherapie mit Temozolomid wurden die Patienten entweder in den Impftherapiearm mit DCVax-L oder in den Placeboarm randomisiert (2:1). Das mediane Gesamtüberleben (mOS) der mit DCVax-L-behandelten Patienten mit nGBM wurde als primärer Endpunkt und das mOS der DCVax-L-Patienten mit rGBM nach Cross-over als sekundärer Endpunkt ausgewählt. Zum Vergleich diente jeweils eine externe Kontrollkohorte („external control population“ [ECP]) mit 1366 Patienten aus insgesamt 15 anderweitigen randomisierten Glioblastomstudien, die mittels Standardtherapie behandelt wurde.

**Ergebnisse** Insgesamt wurden 331 Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 232 der DCVax-L- und 99 der Placebogruppe zugewiesen wurden. Das mOS für die 232 mit DCVax-L behandelten Patienten betrug 19,3 Monate nach Randomisierung im Vergleich zu 16,5 Monaten in der Gruppe der externen Kontrollpopulation (HR = 0,80;  $p = 0,002$ ). Das mOS nach 48 Monaten betrug 15,7 % in der DCVax-L-Kohorte (vs. 9,9 %, Placebogruppe) sowie 13,0 % nach 60 Monaten (vs. 5,7 % in der Placebogruppe). Weitere 64 der 99 – initial aus der Placebogruppe stammenden – Patienten erhielten nach Rezidivdiagnose (rGBM) ebenfalls eine Therapie mit DCVax-L im Sinne eines Cross-overs. Bei den mit DCVax-L therapierten Patienten mit rGBM ( $n = 64$ ) betrug das mOS 13,2 Monate ausgehend vom Zeitpunkt des Rezidivs im Vergleich zu 7,8 Monaten in der ECP (HR = 0,58;  $p < 0,001$ ). Das mOS in der DCVax-L-Gruppe nach Rezidiv betrug nach 24 Monaten 20,7 % (vs. 9,6 %, ECP) und 11,1 % nach 30 Monaten (vs. 5,1 %, ECP). Zudem war ein Überlebensvorteil in den DCVax-L-Patienten mit nGBM festzustellen, die einen methylierten MGMT-Promotor aufwiesen (HR = 0,74;  $p = 0,03$ ). Keiner der mit DCVax-L behandelten Patienten wies eine Autoimmunre-

**Originalpublikation** Liau LM et al (2022) Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma: a phase 3 prospective externally controlled cohort trial. *JAMA Oncol.* <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5370>.

✉ Maximilian Y. Deng  
maximilian.deng@med.uni-heidelberg.de

- <sup>1</sup> Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Deutschland
- <sup>2</sup> Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT), Im Neuenheimer Feld 450, 69120 Heidelberg, Deutschland
- <sup>3</sup> Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 460, 69120 Heidelberg, Deutschland
- <sup>4</sup> Klinische Kooperationseinheit Strahlentherapie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Deutschland

aktion auf. Bei insgesamt 2151 verabreichten Dosen wurden höhergradige Nebenwirkungen insgesamt 5-mal festgestellt: Hirnödeme ( $n=3$ ), schwere Nausea ( $n=1$ ) und Infektion der Lymphknoten ( $n=1$ ).

**Schlussfolgerung der Autoren** Die Ergebnisse der Phase-3-Studie zeigten auf, dass die Hinzunahme von DCVax-L zur Standardtherapie mit einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens sowohl für neu diagnostizierte als auch für rezidivierende Glioblastompatienten verbunden ist, verglichen mit einer externen Kontrollkohorte (ECP) nach alleiniger Standardtherapie.

## Kommentar

Das Glioblastom gilt allgemein als immunologisch „kalte“ Tumorentität – die vergangenen prospektiven, randomisierten immuntherapeutischen Studien wiesen keinen ausschlaggebenden klinischen „benefit“ auf [1, 2]. Die vorliegende Studie beschreibt, dass durch die Anwendung eines Vakzins aus autologen tumorlysatbeladenen dendritischen Zellen (DCVax-L) – zusätzlich zur Standardtherapie – eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (mOS) bei Patienten mit nGBM wie auch mit rGBM nach Cross-over erreicht werden kann [3]. Die Möglichkeit des Cross-overs im Studiendesign wurde laut Autoren hierbei von der FDA gewünscht. Bemerkenswert ist, dass zum Zeitpunkt der Initiierung der DCVax-L-Studie das progressionsfreie Überleben (mPFS), und nicht das mediane Gesamtüberleben (mOS), als primärer Endpunkt herangezogen werden sollte [3, 4]. Die vorliegende Arbeit beschreibt, dass kein Unterschied hinsichtlich des mPFS zwischen der DCVax-Gruppe mit 6,2 Monaten und der Placebogruppe mit 7,6 Monaten zu verzeichnen war [3]. Somit wäre die Studie – wie sie initial geplant worden war – bzgl. des primären Endpunkts negativ ausgefallen ( $p=0,47$ ). Die Autoren erklären diesbezüglich, dass eine divergente Beurteilung der MRT-Bildgebungen in über 50% der Fälle im zentralen Review der Radiologen vorzufinden gewesen sei. Die diffizile Unterscheidung zwischen realem Tumorprogress und Pseudoprogress sei ausschlaggebend für die Änderung des primären Endpunkts, die laut Autoren vor Entblindung erfolgte. In der Folge wurde mit dem mOS ein „harter“ Endpunkt ausgewählt.

Zudem wurden die Bewertungskriterien zur Definition eines realen Progresses beim Glioblastom nach Immuntherapie mehrfach aktualisiert: von den MacDonalds-Kriterien, wie sie initial in der vorliegenden Studie angewendet wurden, über die Response-Assessment-in-Neuro-Oncology-Kriterien (RANO) und „immunotherapy RANO“ (iRANO) bis hin zu den Modified-RANO-Kriterien [5–7]. Die Tatsache, dass es zu solch einer hohen Abweichung

bei der Response-Beurteilung kam, adressiert ebenfalls eine gewisse Unsicherheit sowohl bei aktuell laufenden Studien als auch bei bereits publizierten Studien, die das PFS als Endpunkt gewählt haben [8–10].

Nach der Änderung des Studiendesigns wurde nun das Gesamtüberleben (mOS) der DCVax-L-Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom (nGBM) als primärer Endpunkt ausgewählt, sowie das mOS der rezidivierenden Glioblastome (rGBM) – im Sinne eines Cross-overs – als sekundärer Endpunkt, die jeweils mit einer externen Kontrollpopulation („external control population“ [ECP];  $n=1366$ ) verglichen wurden [11]. So wurde bereits harsche Kritik geäußert hinsichtlich der Vergleichbarkeit der DCVax-L-Kohorte und der ECP, da wesentliche Faktoren wie das Patientenalter, die Einnahme von Steroiden, der Performance-Status und der Resektionsgrad nicht ausreichend mitberücksichtigt worden seien [12]. Zudem wurden Patienten mit Zeichen einer „early disease progression“ nach Radiochemotherapie von der Studie ausgeschlossen, sodass hier ggf. eine Positivselektion zu beobachten ist [12].

## Fazit

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse der vorliegenden Studie sollte ein möglicher Einzug der DCVax-L-Therapie in die Standardtherapie des Glioblastoms noch mit Zurückhaltung betrachtet werden. Eine klare Schlussfolgerung kann zum aktuellen Zeitpunkt – bei Anwendung des innovativen Studiendesigns und der damit einhergehenden nicht eindeutig zu interpretierenden Ergebnisse – noch nicht getroffen werden.

Maximilian Y. Deng, Jürgen Debus,  
Laila König, Heidelberg

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

**Interessenkonflikt** M.Y. Deng, J. Debus und L. König 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. Lim M, Xia Y, Bettgowda C, Weller M (2018) Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nat Rev Clin Oncol* 15:422–442
2. Medikonda R, Dunn G, Rahman M, Fecci P, Lim M (2021) A review of glioblastoma immunotherapy. *J Neurooncol* 151:41–53
3. Liao LM et al (2022) Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent Glioblastoma: a phase 3 prospective externally controlled cohort trial. *JAMA Oncol*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5370>
4. Liao LM et al (2018) First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. *J Transl Med* 16:142
5. Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF (2017) Modified criteria for radiographic response assessment in glioblastoma clinical trials. *Neurotherapeutics* 14:307–320
6. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr., Cairncross JG (1990) Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8:1277–1280
7. Okada H et al (2015) Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncol* 16:e534–e542
8. Bernhardt D et al (2022) DEGRO practical guideline for central nervous system radiation necrosis part 1: classification and a multistep approach for diagnosis. *Strahlenther Onkol* 198:873–883
9. Weller M et al (2021) EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* 18:170–186
10. Wen PY et al (2017) Response assessment in neuro-oncology clinical trials. *J Clin Oncol* 35:2439–2449
11. Mishra-Kalyani PS et al (2022) External control arms in oncology: current use and future directions. *Ann Oncol* 33:376–383
12. Preusser M, van den Bent MJ (2022) Autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination (DCVax-L) in glioblastoma: breakthrough or fata morgana? *Neuro Oncol*. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac281>



# SBRT von primären Nierenzellkarzinomen – Langzeitergebnisse der IROCK-Datenbank

Alexander Rühle<sup>1,2</sup> · Simon Kirste<sup>1,2</sup>

Angenommen: 17. Januar 2023 / Online publiziert: 6. Februar 2023  
© Der/die Autor(en) 2023

**Hintergrund und Ziel der Arbeit** Eine stereotaktische Radiotherapie (SBRT) ist eine nichtinvasive Behandlungsoption für Patienten mit primären Nierenzellkarzinomen, allerdings lagen bislang keine suffizienten Langzeitdaten vor.

**Patienten und Methoden** Diese Metaanalyse schloss Patienten ein, die eine SBRT eines primären Nierenzellkarzinoms zwischen 2007 und 2018 erhalten hatten, eine minimale Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren aufwiesen, mindestens 18 Jahre alt waren und bei denen bisher keine Lokaltherapie des Nierenzellkarzinoms durchgeführt worden war. Fernmetastasen waren ein Ausschlussgrund. Insgesamt 190 Patienten von 12 Institutionen aus 5 Ländern (Australien, Kanada, Deutschland, Japan und USA) wurden in die Analyse eingeschlossen. Der primäre Endpunkt der Analyse war die Lokalrezidivrate gemäß RECIST-Kriterien.

**Ergebnisse** Bei 109 Patienten (57 %) wurde eine fraktionierte SBRT durchgeführt, die übrigen 81 Patienten (43 %) erhielten eine Einzeitbestrahlung. Im Median waren die Patienten 73,6 Jahre alt und hatten einen medianen Tumordurchmesser von 4,0 cm. Von den 128 Patienten mit verfügbaren Informationen zur Operabilität wurden 96 (75 %) als inoperabel eingeschätzt. Insgesamt 56 Patienten (29 %) hatten eine Einzelniere. Die mediane geschätzte glomeruläre

Filtrationsrate (eGFR) betrug prätherapeutisch 60 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> und nahm um median 14,2 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> nach 5 Jahren ab. Sieben (4 %) Patienten wurden dialysepflichtig nach der SBRT. Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz lokaler Rezidive betrug 5,5 % nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren. Eine Einzeit-SBRT war mit einer geringeren Lokalrezidivrate im Vergleich zur fraktionierten SBRT assoziiert ( $p=0,020$ ). Insgesamt gab es lediglich bei einem Patienten höhergradige Toxizitäten, nämlich eine akute Grad-4-Toxizität (duodenales Ulkus) und eine chronische Grad-4-Toxizität (Gastritis).

**Schlussfolgerung der Autoren** Eine SBRT ist auch im Langzeitverlauf eine effektive und sichere Behandlungsoption für Patienten mit primären Nierenzellkarzinomen. Insgesamt unterstützen diese Daten den Einsatz einer SBRT bei Patienten mit primären Nierenzellkarzinomen, die inoperabel sind oder eine Operation ablehnen.

## Kommentar

Die Inzidenz primärer Nierenzellkarzinome ist ansteigend, unter anderem aufgrund der häufigeren Frequenz abdomineller Bildgebungen, welche zur vermehrten Detektion asymptomatischer Nierenläsionen führt [1]. Eine Nephrektomie ist der Goldstandard für Nierenzellkarzinome im Stadium I, wobei insbesondere im Stadium Ia eine nephronsparende Resektion bevorzugt werden sollte [2]. Ablative Techniken wie Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation und Kryoablation sind Alternativen für Patienten, die inoperabel sind oder eine Operation ablehnen. „Active surveillance“ ist eine Therapiemöglichkeit für Patienten mit sehr kleinen, nicht histologisch gesicherten Nierenläsionen (<2 cm) aufgrund der häufig benignen Histologie in diesen Fällen.

Für Jahrzehnte spielte die Radiotherapie kaum eine Rolle in der Behandlung lokalisierter Nierenzellkarzinome, zum einen wegen der relativen Radioresistenz gegenüber normo-

---

**Originalpublikation** Siva S, Ali M, Correa RJM et al (2022) 5-year outcomes after stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: an individual patient data meta-analysis from IROCK (the International Radiosurgery Consortium of the Kidney). *Lancet Oncol* 23(12):1508–1516. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00656-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00656-8).

✉ Alexander Rühle  
alexander.ruehle@uniklinik-freiburg.de

<sup>1</sup> Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Robert-Koch-Str. 3, 79106 Freiburg, Deutschland

<sup>2</sup> Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz), Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Freiburg, Freiburg, Deutschland

fraktionierter Bestrahlung und zum anderen wegen negativer Studienergebnisse in der neoadjuvanten und adjuvanten Therapiesituation [3]. Aufgrund des niedrigen  $\alpha/\beta$ -Quotienten sowie anderer Apoptosemechanismen bei hohen Einzeldosen (ceramidvermittelte Apoptose) bestand jedoch eine radiobiologische Rationale zur Verwendung hoher Einzeldosen bei Nierenzellkarzinomen [4]. Die hohen Lokalkontrollraten einer SBRT bei Nierenzellkarzinommetastasen sprachen ebenfalls dafür, eine SBRT bei primären Nierenzellkarzinomen zu untersuchen [5].

Eine zunehmende Anzahl retrospektiver und prospektiver Fallserien zeigte in den letzten Jahren die sehr hohen Lokalkontrollraten sowie geringen Toxizitäten dieser Behandlungsform bei primären Nierenzellkarzinomen [6], gerade auch in vulnerablen Kollektiven wie Patienten mit Einzelniere [7],  $\geq$ T1b-Tumoren [8] und Von-Hippel-Lindau-Syndrom [9]. Anders als eine Resektion ist die SBRT nicht invasiv und benötigt keine Narkose, was bei dem älteren und häufig multimorbiden Kollektiv relevant ist. Mit der SBRT können auch perihiläre Nierenzellkarzinome und größere Tumoren im Stadium T1b therapiert werden, wohingegen die thermalen Ablationsverfahren aufgrund beispielsweise des Risikos von Ureterstrikturen hier oftmals nicht eingesetzt werden können. In der aktuellen NCCN-Leitlinie wird die SBRT für inoperable Nierenzellkarzinompatienten im Stadium I als Option (Evidenzgrad: Kategorie 2B) genannt [2].

Die vorliegende Metaanalyse zeigt eine 5-Jahres-Inzidenz lokaler Rezidive von lediglich 5,5% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren. Dies ist umso bemerkenswerter angesichts der Tatsache, dass relativ große Tumoren behandelt wurden und die Mehrheit der Patienten inoperabel war. Auch das krebsspezifische Überleben nach 5 Jahren war mit 92,0% sehr hoch. Das progressionsfreie Überleben betrug 63,6% nach 5 Jahren, wobei mehr als drei Viertel ( $n=51$ , 77%) der Todesfälle nicht tumorbedingt waren. Die insgesamt 66 Todesfälle verdeutlichen das fortgeschrittene Alter des Kollektivs sowie die bei Nierenzellkarzinompatienten häufiger vorhandenen internistischen Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Adipositas und chronische Niereninsuffizienz.

Die nach 5 Jahren im Median um 14,2 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> abgefallene eGFR muss unter Berücksichtigung des Patientenkollektivs betrachtet werden: 49% der Patienten hatten prätherapeutisch eine chronische Niereninsuffizienz von Grad  $\geq 3$  (GFR <60 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup>) und 29% eine Einzelniere. Die sieben Patienten (4%), die während der Nachbeobachtungszeit dialysepflichtig wurden, hatten prätherapeutisch eine mediane eGFR von 33 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup> und jeder dieser Patienten eine chronische Niereninsuffizienz von Grad  $\geq 3$ .

Das Toxizitätsprofil der SBRT war sehr gering in dieser Metaanalyse: Bei 70 Patienten (37%) kam es zu Toxizitäten

von Grad 1–2, am häufigsten davon Fatigue ( $n=51$ , 27%). Es gab keine Grad-3-Toxizitäten und keine therapieassoziierten Todesfälle. Ein Patient entwickelte eine akute Grad-4-Toxizität (duodenales Ulkus) und zudem eine chronische Grad-4-Toxizität (Gastritis). Dieser Patient wurde mit 48 Gy in 4 Fraktionen behandelt und erhielt eine maximale Punktdosis von 54 Gy auf den Dünndarm. Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge (8,8 Jahre nach SBRT) war dieser Patient jedoch weiterhin am Leben und krankheitsfrei.

Eine explorative Analyse zeigte, dass eine Einzeit-SBRT mit einer geringeren Lokalrezidivrate und einem höheren progressionsfreien Überleben im Vergleich zur fraktionierten SBRT assoziiert war, während sich die Toxizitätsrate nicht unterschied. Auch in der multivariaten Analyse blieb die fraktionierte SBRT mit einer höheren Rate an Lokalrezidiven verglichen mit der Einzeit-SBRT assoziiert ( $p=0,04$ ). Zum aktuellen Zeitpunkt muss diese Beobachtung jedoch mit Vorsicht interpretiert und in weiteren Studien untersucht werden.

An Limitationen der hier diskutierten Studie sind unter anderem der Einschluss auch retrospektiver Patientendaten und die nicht obligate histologische Sicherung vor SBRT zu nennen (histologische Sicherung bei 83%). Zudem waren das Patientenkollektiv und die SBRT-Technik heterogen, was aber die tatsächlichen aktuellen Behandlungsmuster weltweit widerspiegelt.

Zusammengefasst erhöht diese hochrangig veröffentlichte Studie aufgrund der nun verfügbaren Langzeitdaten zur Effektivität und zum Nebenwirkungsprofil die Evidenz für den Einsatz einer SBRT bei primären Nierenzellkarzinompatienten im Stadium I, welche nicht operabel sind oder eine Operation ablehnen. Zur Verbesserung des Evidenzgrads einer SBRT bei primären Nierenzellkarzinomen sind weitere prospektive (randomisierte) Studien nötig. Beispiele hierfür sind die RADSTER-Studie (NCT03811665), bei der zwischen einer Einzeit-SBRT (1  $\times$  25 Gy) und einer Radiofrequenzablation randomisiert wird, oder die multizentrische FASTRACK-II-Studie (NCT02613819), bei der Tumore  $\leq 4$  cm mit einer Einzeit-SBRT (1  $\times$  26 Gy) behandelt werden und Tumore  $>4$  cm mit einer fraktionierten SBRT (3  $\times$  14 Gy).

Alexander Rühle und Simon Kirste, Freiburg

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

**Interessenkonflikt** A. Rühle und S. Kirste 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. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J et al (2019) Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 75:74–84
2. National Comprehensive Cancer Network (2023) Kidney cancer (version 3.2023). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf). Zugegriffen: 7. Jan. 2023
3. Rühle A, Andratschke N, Siva S, Guckenberger M (2019) Is there a role for stereotactic radiotherapy in the treatment of renal cell carcinoma? *Clin Transl Radiat Oncol* 18:104–112
4. Siva S, Kothari G, Muacevic A, Louie AV, Slotman BJ, Teh BS et al (2017) Radiotherapy for renal cell carcinoma: renaissance of an overlooked approach. *Nat Rev Urol* 14:549–563
5. Hoerner-Rieber J, Duma M, Blanck O, Hildebrandt G, Wittig A, Lohaus F 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
6. Correa RJM, Louie AV, Zaorsky NG, Lehrer EJ, Ellis R, Ponsky L et al (2019) The emerging role of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 5:958–969
7. Correa RJM, Louie AV, Staehler M, Warner A, Gandhidasan S, Ponsky L et al (2019) Stereotactic radiotherapy as a treatment option for renal tumors in the solitary kidney: a multicenter analysis from the IROCK. *J Urol* 201:1097–1104
8. Siva S, Correa RJM, Warner A, Staehler M, Ellis RJ, Ponsky L et al (2020) Stereotactic ablative radiotherapy for  $\geq$ T1b primary renal cell carcinoma: a report from the international radiosurgery oncology consortium for kidney (IROCK). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 108:941–949
9. Kirste S, Rühle A, Zschiedrich S, Schultze-Seemann W, Jilg CA, Neumann-Haefelin E et al (2022) Stereotactic body radiotherapy for renal cell carcinoma in patients with von Hippel-Lindau disease—results of a prospective trial. *Cancers (Basel)* 14(20):5069. <https://doi.org/10.3390/cancers14205069>



# Kardiovaskuläre Risikoevaluation in der Behandlung des Hodgkin-Lymphoms – auf dem Weg zur individualisierten Planung?

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

Angenommen: 19. Januar 2023 / Online publiziert: 7. Februar 2023  
© Der/die Autor(en) 2023, corrected publication 2023

**Hintergrund** Das Hodgkin-Lymphom (HL) weist in frühen Stadien durch die Kombination von Systemtherapie und konsolidierender Radiotherapie (RT) ein langfristiges krankheitsfreies Überleben von >90 % auf [1–4]. Aufgrund der exzellenten Langzeitprognose versuchen moderne Studien eine isoeffektive Therapie deeskalation, die insbesondere den Einsatz der RT kritisch evaluiert [1–4]. Insofern ist eine dezidierte Risikoevaluation der Therapie notwendig. Die britischen Kollegen liefern mit einer Analyse zur langfristigen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität im Rahmen des RAPID Trial wichtige Daten für eine differenzierte Diskussion [3, 5].

**Methode/Patientengut** Der RAPID Trial schloss Patienten im Ann-Arbor-Stadium I/IIA ohne Bulkbefall ein und sah zunächst eine Chemotherapie mit drei Zyklen Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (ABVD) mit nachfolgender Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Kontrolle vor [3]. PET-negative Patienten (Deauville-Score 1–2) wurden randomisiert zwischen einer Involved-field-Radiotherapie (IFRT) mit 30 Gray (Gy) und keiner weiteren Therapie, während PET-positive Patienten obligat einen weiteren Zyklus ABVD und eine IFRT erhielten.

Das Risiko wurde anhand der RT-Dosis am gesamten Herzen, den Herzklappen, dem linken Ventrikel, den Aa. carotis communes sowie der gegebenen Anthrazyklindosis über kohortenbasierte Risikomodelle ermittelt. Eine alters- und geschlechtsadjustierte Gruppe der gesunden Bevölkerung aus dem UK diente als Referenz. In die Analyse wurden 183 PET-negative Patienten und 129 PET-positive Patienten eingeschlossen, für die in 78,7 % bzw. 79,8 % dosimetrische Daten vorlagen.

**Ergebnisse** Die mittlere Herzdosis (MHD) betrug 4,0 Gy (0,3 Gy ohne bzw. 7,8 Gy mit mediastinalem Befall) bzw. 4,5 Gy (0,4 Gy ohne bzw. 10,4 Gy mit mediastinalem Befall) für die PET-negativen bzw. PET-positiven Patienten. Für die Karotiden wurden mittlere Dosen zwischen 20 und 21,8 Gy angegeben (28,2–29,6 Gy bei mediastinalem Befall). Konsekutive Risikoangaben wurden nur für das PET-negative Kollektiv berichtet. Für die kardiovaskuläre 30-Jahres-Mortalität bestand ein Basisrisiko der Vergleichskohorte von 3,52 % mit zusätzlichen 0,94 % durch die anthrazyklinhaltige Chemotherapie und 0,56 % durch die RT (0,01–6,79 %; Median: 0,26 %). Für 67 % der Patienten betrug das Mortalitätsrisiko <0,5 %. Nach RT waren v. a. ischämische Herzerkrankung (0,36 %) und Schlaganfälle (0,14 %) maßgeblich für die Mortalität. Insgesamt differierte das individuelle Mortalitätsrisiko nach 30 Jahren zwischen 0,002 und 6,55 % im Hinblick auf kardiale Erkrankungen (mittlerer Wert: 0,42 %; 0,79 % mit bzw. 0,05 % ohne Mediastinalbeteiligung) und zwischen 0,008 und 1,12 % für Schlaganfälle (mittlerer Wert: 0,14 %). Analog zur Betrachtung der Mortalität wurden 30-Jahres-Morbiditätsdaten errechnet mit einem mittleren Risiko von 35,8 % (7,7–86,8 %). Das Basisrisiko der Normalbevölkerung belief sich auf 22,9 %, während 6,7 % bzw. 6,2 % auf ABVD-Chemotherapie bzw. IFRT entfielen. Das mediane individuelle Risiko nach RT betrug 3,61 % (0,31–31,09 %) und wurde erneut vor allem durch ischämische Herzerkrankung und Schlaganfälle getragen.

---

**Originalpublikation** Cutter DJ, Ramroth J, Diez P et al (2021) Predicted Risks of Cardiovascular Disease Following Chemotherapy and Radiotherapy in the UK NCRI RAPID Trial of Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. Nov 10;39(32):3591–3601. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00408>. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34388007; PMCID: PMC8577686.

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

✉ Univ.-Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich  
hans.eich@ukmuenster.de

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

**Schlussfolgerung der Autoren** Für die meisten Patienten ist eine RT risikoarm und vorteilhaft. Bei hoher Dosisexposition bieten sich „fortgeschrittene Techniken“ oder der Verzicht auf eine RT an. Insgesamt plädieren die Autoren für eine individualisierte risikoadaptierte Planung.

## Kommentar

Aus strahlentherapeutischer Sicht leiten sich mehrere Erkenntnisse ab:

- Das mit einer RT verbundene kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist niedrig und liegt (meist) sogar unter dem der ABVD-Chemotherapie.
- Die gezeigten Schwankungen der Werte (Faktor 100+) sind immens und hängen wesentlich von der Zielvolumenlage ab (Mediastinalbefall? Lage untere Feldgrenze?).
- Zu Recht wird von den Autoren auf das Armamentarium der modernen Radioonkologie verwiesen (Review [6]): Bestrahlung in tiefer Inspiration, intensitätsmodulierte Techniken oder Protonen-RT. Technikbedingt kann die RT-Belastung mediastinaler Organe beim HL differieren und eine Schonung ermöglichen [7].
- Durch die detaillierte Konturierung kardialer Substrukturen (Kammern, Klappen, Erregungsleitsystem) und Berücksichtigung bei der Risikoermittlung ergibt sich eine differenzierte Weiterentwicklung der reinen MHD-Betrachtung.

Zu berücksichtigen sind folgende Einschränkungen:

- Das Risikomodell adjustierte nicht für relevante Faktoren wie Rauchen und Diabetes.
- Nur für 66% der Patienten lagen individuelle CT-Aufnahmen und DICOM-Dateien vor, sodass eine stringente Dosisanalyse erfolgen konnte. Bei 28% mussten die RT-Felder anhand von digital rekonstruierten Radiographien oder Simulationsfilmen erst nachgebildet und dann auf eine Referenz-CT übertragen werden. Auch war bei 30% der Patienten das Herz nicht bzw. inkomplett auf der Planungs-CT abgebildet.
- Das Felddesign der IFRT wurde mittlerweile weiterentwickelt. Die dosimetrische Analyse der HD17-Studie der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe (GHSg) zeigte eine mittlere Herzdosis von 13,1 Gy (Median der verfügbaren DVH) mit ebenfalls hoher Spanne (0,5–30,4 Gy; [8, 9]). Im Vergleich zwischen IFRT und der kleineren Involved-node-RT ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (MHD: 14,4 Gy vs. 12,4 Gy;  $p=0,691$ ).
- Die RAPID-Studie inkludierte Patienten, die nach Definition der GHSg den Risikogruppen „early-favorable“ oder „early-unfavorable“ angehören, was die Bewertung

erschwert. Zuletzt konnte für HD16 („early-favorable“) ein prognostischer Vorteil durch die zusätzliche RT dargelegt werden, für HD17 („early-unfavorable“) jedoch nicht [1, 4].

**Schlussfolgerungen** Die vorgelegte Analyse unterstreicht die Bedeutung einer individualisierten risikobasierten Planung in der strahlentherapeutischen Behandlung des HL. Sie zeigt, dass für den überwiegenden Teil der Patienten die RT eine sichere und effektive Behandlung ist, sodass ein generalisierter Verzicht auf diese wichtige Modalität nicht angezeigt ist.

*Michael Oertel, Hans Theodor Eich, Münster*

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

**Interessenkonflikt** H.T. Eich und M. Oertel geben folgenden Interessenkonflikt an: Förderung zur Radiotherapie des Hodgkin Lymphoms durch die Deutsche Krebshilfe (Projekt 70112331).

**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. Fuchs M, Goergen H, Kobe C et al (2019) Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol* 37:2835–2845. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00964>
2. André MPE, Girinsky T, Federico M et al (2017) Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin Lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 35:1786–1794. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.6394>
3. Radford J, Illidge T, Counsell N et al (2015) Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 372:1598–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408648>
4. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C et al (2021) PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSg HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:223–234. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30601-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30601-X)
5. Cutter DJ, Ramroth J, Diez P et al (2021) Predicted risks of cardiovascular disease following chemotherapy and radiotherapy in the UK NCRI RAPID trial of positron emission tomography-di-

- rected therapy for early-stage Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 39:3591–3601. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00408>
6. Hoeller U, Borgmann K, Oertel M et al (2021) Late sequelae of radiotherapy—the effect of technical and conceptual innovations in radiation oncology. *Dtsch Aerztebl.* <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0024>
  7. Pepper NB, Oertel M, Kittel C et al (2020) Impact of radiation techniques on lung toxicity in patients with mediastinal Hodgkin’s lymphoma. *Strahlenther Onkol.* <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01682-0>
  8. Oertel M, Hering D, Nacke N et al (2022) P092: Estimating the dosimetric benefit of involved-node radiotherapy in comparison to involved-field radiotherapy—implications from the GHSG HD 17 trial. *HemaSphere* 6:42–42. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000890936.73031.da>
  9. Oertel M et al (2023) Radiation Therapy in the German Hodgkin Study Group HD 16 and HD 17 Trials: Quality Assurance and Dosimetric Analysis for Hodgkin Lymphoma in the Modern Era. *Adv Radiat Oncol* 8(3):101169. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.101169>

Hier steht eine Anzeige.

