



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

Michael Oertel¹ · Hans Theodor Eich¹

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

¹ 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.

