



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. *Onkologie (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