

Die Bestrahlung maligner Lymphome

Ein Spannungsfeld zwischen palliativer niedrig dosierter Radiotherapie und kombinierter Radiochemotherapie

Die grosse Variabilität von Non-Hodgkin-Lymphomen mit unterschiedlicher Aggressivität erfordert je nach Tumorphistologie verschiedene Ansätze in der multimodalen Therapie. Die Zielsetzungen reichen von der Reduktion der Nebenwirkungen, einer Verlängerung des Überlebens bis zur Optimierung der palliativen Therapie. In diesem Artikel erläutern wir drei aktuelle Trends in der Behandlung maligner Lymphome.

AMIR REZAZADEH, CHRISTIAN BAUES

SZO 2019; 2: 21–24.



Amir Rezazadeh



Christian Baues

Historisch betrachtet hat die Radiotherapie einen grossen Stellenwert in der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) (1). Der Bereich der NHL ist jedoch sehr heterogen. So variieren Ansprechraten und Überleben der Patienten deutlich, je nachdem, ob es sich um ein niedriggradiges follikuläres Lymphom (FL) oder um ein diffus grosszelliges Lymphom (DLBCL) handelt. Daher steht in der Behandlung der niedriggradigen Lymphome, welche mit einem ausgezeichneten Outcome assoziiert sind, vor allem die Reduktion der therapieassoziierten Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit der Behandlung im Vordergrund. Hierbei spielt die Entwicklung von therapiebedingten sekundären Neoplasien eine wichtige Rolle (2). Vor diesem Hintergrund sind die Reduktion der Bestrahlungsfelder und der Radiotherapiedosis, auf die wir im Folgenden eingehen, nachvollziehbare Entwicklungen.

Auf der anderen Seite des Spektrums stehen aggressive Lymphome, wie zum Beispiel die DLBCL, welche mit einem schlechteren Outcome einhergehen. In diesen Fällen steht die Therapieoptimierung im Vordergrund; trotzdem wird auch auf diesem Feld der Stellenwert der Radiotherapie erörtert. PET-gesteuerte Therapieentscheidungen und Dosisreduktion

sind hierbei vorrangige Themen. Auch auf diese Aspekte werden wir im Folgenden eingehen.

Ein dritter und aus Sicht der Radioonkologie sehr wesentlicher Punkt ist die palliative Behandlung von Patienten mit malignen Lymphomen. Im Rahmen der Palliation gilt es immer, eine wohl abgewogene Therapieentscheidung zu treffen, um den Nutzen für den Patienten bei möglichst geringen Nebenwirkungen optimal auszuschöpfen. Auch in dieser Diskussion spielen die Dosisreduktion und die Verkürzung der Behandlung eine wesentliche Rolle.

Der Stellenwert der Radiotherapie (RT) in der multimodalen Therapie des NHL ist im deutschsprachigen Raum fest etabliert. Im Zeitalter von PET-stratifizierten Therapieregimen wird dieses Dogma jedoch immer wieder infrage gestellt. Zudem wird über den Nutzen in der Behandlung von Patienten im fortgeschrittenen Stadium weiterhin kontrovers diskutiert. Betrachtet man die aktuelle Entwicklung, so zeigt sich ein Trend zur Limitierung der Radiotherapiedosis und Feldgrösse basierend auf primärer Lymphknotenbeteiligung (3).

ABSTRACT

Radiation in malignant lymphomas

Three major trends can be identified in the treatment of malignant lymphomas: The first is dose reduction, especially in follicular lymphomas. Secondly, a reduction of the radiation fields towards involved site radiotherapy can be observed and is increasingly recommended in guidelines. And thirdly, PET-guided therapy stratification is entering treatment, particularly in the area of aggressive lymphomas.

Keywords: Non-Hodgkin-Lymphome, involved site radiotherapie, dose reduction, PET-guided therapy.

Abkürzungen:

EFS = event-free survival

OS = overall survival

PFS = progression-free survival

RT = Radiotherapie

IHC = immunohistochemistry

DLBCL = diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom

ORR = overall response rate

FL = follikuläres Lymphom

PMBCL = primär mediastinales B-Zell-Lymphom

ILROG = internationale Radiation Oncology Group

DSHNHL = German High-Grade Non-Hodgkin's

Lymphoma Study Group

IS-RT = involved site radiotherapy

IF-RT = involved field radiotherapy

EF-RT = extended field radiotherapy

Aggressive Lymphome

Diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom (DLBC)

Mit Blick auf die Behandlung von Patienten mit einem DLBCL drängen sich aus radioonkologischer Sicht zwei Studien auf.

UNFOLDER-Studie

Zum einen handelt es sich um die UNFOLDER-Studie (= Unfavorable Low-Risk Patients Treated With Den-sification of R-Chemo Regimens) der DSHNHL (German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group). In dieser Studie wurde geprüft, ob ein gekürztes Immunchemotherapieintervall – von 3 Wochen (R-CHOP-21) auf 2 Wochen (R-CHOP-14) – zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse bei einem Patientenkollektiv im Alter von 18 bis 60 Jahren und einem internationalen prognostischen Index (IPI) von 1 und/oder «bulky disease» führt. Zugleich wurden die Behandlungen mit oder ohne konsolidierende Radiotherapie in den jeweiligen Behandlungsarmen getestet. Als Standard wurde die Radiotherapie bei initialem «Bulk» oder bei E-Befällen mit 39,6 Gy adjuvanter Bestrahlung durchgeführt.

In einer Zwischenanalyse von 07/12 wurde ein hochsignifikant besseres ereignisfreies Überleben der Patienten aufgezeigt, die eine Involved-field-Radiotherapie (IF-RT) von 39,6 Gy von Bulk- und extralymphatischen Befällen erhalten haben (4). Aus diesem Grund wurde die Rekrutierung in die Behandlungsarme ohne Radiotherapie gestoppt. Die Fragestellung zur Chemotherapie wurde jedoch weiterverfolgt. Ergebnisse liegen bis anhin noch nicht als Vollpublikation vor.

RICOVER-60-Studie

Die zweite wichtige Studie zur Frage der konsolidierenden Radiotherapie ist die RICOVER-60-Studie mit 1222 älteren Patienten (Alter 61–80 Jahre) als bisher grösste Studie für die Behandlung von DLBCL-Patienten in Deutschland. In dieser Studie wurden die Therapien 6 x CHOP-14 mit 8 x CHOP-14 jeweils mit und ohne Gaben von Rituximab im zweiwöchigen Abstand miteinander verglichen. Die Radiotherapie wurde bei initialer «bulky disease» mit oder ohne extranodalen Befall durchgeführt. Das ereignisfreie (EFS), progressionsfreie (PFS) und Gesamtüberleben (OS) konnte bei 6 Zyklen R-CHOP-14 gegenüber dem alten Standard mit 8 Zyklen CHOP-14 signifikant verbessert werden (5).

Die Rolle der Radiotherapie wurde in einer Subgruppenanalyse, der RICOVER-noRTh, untersucht. Im Rahmen der Per-protocol-Analyse konnte im Vergleich zu einem Kollektiv, welches bei gleichen Voraussetzungen die identische Chemotherapie erhalten hatte, aber nicht bestrahlt worden war, ein signifikanter Vorteil bezüglich EFS, PFS und OS gezeigt werden (6). Somit konnte der Nutzen der Radio-

therapie in diesen Kollektiven eindrucksvoll nachgewiesen werden.

Bei Patienten mit einem DLBCL sollten E-(extranodale)-Befälle und initiale «Bulk»-Regionen adjuvant bestrahlt werden.

Primär mediastinales B-NHL (PMBCL)

Im Bereich der primär mediastinalen B-Zell-Lymphome sind in jüngster Zeit zwei Studien veröffentlicht worden, die den Stellenwert der PET zur Therapiestratifizierung im Hinblick auf die konsolidierende Radiotherapie nach primärer Chemotherapie neu bewerten. In einer retrospektiven multizentrischen Analyse wurden die Chemotherapie-Regime R-CHOP und EPOCH-R verglichen. Bezüglich des PFS und des OS konnte kein Unterschied zwischen den beiden Chemotherapieansätzen nachgewiesen werden. Nach EPOCH-R konnten mehr komplette Remissionen verzeichnet werden, allerdings traten auch mehr Nebenwirkungen auf. In einer Subgruppenanalyse wurde zusätzlich der Effekt der konsolidierenden Radiotherapie nach R-CHOP untersucht. Sowohl in Bezug auf das PFS als auch auf das OS konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Aus diesem Grund schlussfolgerten die Autoren, die alleinige Chemotherapie sei als Standardbehandlung zu definieren (7). In einer prospektiven Studie wurde der Stellenwert der PET im Rahmen der EPOCH-R-Chemotherapie bei Patienten mit PMBCL zur Risikostratifizierung getestet. Es konnte dabei gezeigt werden, dass vielmehr der Abfall der PET-Anreicherung unter der Behandlung mit EPOCH-R ein Marker für das Patienten-Outcome ist als ein negatives PET nach Ende der Behandlung. In Bezug auf die nicht erfolgte Radiotherapie wurden die Ergebnisse so interpretiert, dass Patienten mit einem negativen PET nach Chemotherapie ein 8-Jahres-OS von 97,7% aufwiesen und somit auf eine Radiotherapie verzichtet werden kann.

In Anbetracht der Literatur sollte die Indikation zur alleinigen Chemotherapie allerdings kritisch gestellt (8–10) und nur im Falle einer PET-stratifizierten Entscheidung getroffen werden.

Follikuläre Non-Hodgkin-Lymphome (FL)

Die Mehrheit der Patienten mit FL präsentiert sich in den fortgeschrittenen Stadien. Hierbei muss derzeit von einer unheilbaren Erkrankung mit palliativer Therapieintention ausgegangen werden. Gleichwohl ist zu beachten, dass etwa ein Viertel in den frühen Stadien diagnostiziert werden. In diesem Kollektiv der frühen Stadiendiagnosen kann eine alleinige Radiotherapie eine lokale Kontrolle von über 90% und eine Heilung von bis zu 50% erzielen (11).

Ungeachtet dieses Umstands und aufgrund der indolenten Natur der Erkrankung werden weiterhin alternative Ansätze in Form von «watchful waiting» verfolgt (12). Zugleich besteht die nicht unbegründete Sorge einer Transformation beim FL mit schlechterer Prognose.

Innerhalb der Trans-Tasman Radiation Oncology Group untersuchten MacManus und Kollegen die Hypothese, ob eine zusätzliche adjuvante Systemtherapie in Ergänzung zur IF-RT das PFS von Patienten in frühen Stadien des FL (Stadium I und II) verbessern würde. Hierbei wurde untersucht, ob nach einer IF-RT mit 30 Gy eine adjuvante Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP) einen Behandlungsvorteil bringen würde. Bei einer Nachbeobachtungszeit von beinahe 10 Jahren konnte eine Verbesserung des PFS durch IF-RT und danach einer adjuvanten Systemtherapie (oder Immunchemotherapie) aufgezeigt werden. Das OS blieb hiervon unberührt (Hazard Ratio, HR: 0,26; 95%-KI: 0,07–0,97; $p = 0,045$) (13). Zudem konnte die Studie belegen, dass «Out-Field-Rezidive» nach einer Kombination von IF-RT und R-CVP-Systemtherapie signifikant seltener auftraten.

Die sequenzielle Radiochemotherapie in der Behandlung bei Patienten mit FL scheint das PFS zu verlängern und «Out-Field-Rezidive» im Vergleich zur alleinigen IF-RT/IS-RT zu verringern.

Bestrahlungsdosis- und Feldreduktion

In frühen Stadien der niedriggradigen Lymphome ist die alleinige Radiotherapie eine kurative Option. Die Behandlungserfolge werden bei diesem Patientenkollektiv durch zwei wesentliche Faktoren beeinflusst: Zum einen treten in rund 50% der Fälle Rezidive auf, die zumeist ausserhalb des initialen Bestrahlungsfeldes liegen. Zum anderen beeinträchtigen Spätnebenwirkungen und Sekundärneoplasien das Gesamtüberleben der Patienten. Daher ist die Überprüfung der RT-Feld-Grössen essenziell gewesen. Es konnte in einer Langzeit-Follow-up-Studie gezeigt werden, dass eine IF-RT im Vergleich zu einer Grossfeld-RT-Technik keine Nachteile in Bezug auf das OS ergab. Das PFS war etwas schlechter, aber insgesamt traten nur sehr wenige «Infield-Rezidive» auf, sondern häufiger distante Rezidive. Daher ist eine Reduktion der RT-Feld-Grösse auf IF-RT zu begrüssen. Eine weitere Entwicklung, angetrieben durch die ILROG (international Lymphoma Radiation Oncology Group), gibt in ihrer Leitlinie zur Bestrahlung von Patienten mit einem FL die «Involved-site-Radiotherapie» als Standard aus. Hierbei handelt es sich um eine weitere Verkleinerung des Bestrahlungsfeldes, welches sich ausschliesslich auf die befallenen Lymphknoten beschränkt (14). Historisch gesehen wurde die «Extended Field-RT» als kurative Behandlung bei Patienten im begrenzten

Stadium der FL eingesetzt. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen und Sekundärneoplasien wurde die ausgedehnte RT zunehmend kritisch eingeschätzt, zumal, wie bereits erwähnt, nur etwa 50% der Patienten rezidivfrei blieben. Aus diesem Grunde war die Arbeit von Campbell und Kollegen wegweisend. Die Ergebnisse der Langzeitauswertung von Patienten mit niedriggradigem FL im lokalisierten Stadium, die eine alleinige RT erhielten, zeigten keinen Unterschied in Bezug auf die Bestrahlungsfeldgrösse. Es wurden Patienten mit begrenztem Stadium, Grad 1 bis 3A-FL, zwischen 1986 und 2006 eingeschlossen. Die Radiotherapie erfolgte in einem Arm mit einer «Involved Region-RT». Dies bedeutet, dass die befallene Region sowie eine weitere Region bestrahlt wurden. Im anderen Arm erfolgte eine «Involved Node-RT». Diese frühe Definition der IN-RT umfasste allerdings 5 cm Sicherheitsabstände bei der Zielvolumendefinition und gilt heute damit als zu grosszügig. Das 10-Jahres-PFS und -OS lag bei 49% und 66%. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden unterschiedlich grossen Bestrahlungsfeldern bestand nicht. Späte Rezidive waren selten, und nur 2 Rezidive traten nach 10 Jahren auf. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Heilung der Patienten mit einer alleinigen RT möglich ist. Am häufigsten trat das erste Rezidiv in Form eines «Out-Field-Rezidivs» auf. Dies galt für 38% der Patienten, die eine IR-RT erhalten hatten, und für 32% der Patienten, bei denen eine IN-RT erfolgt war. Nach einer IN-RT trat nur in 1% ein regionales Rezidiv auf.

Zum einen kann hierdurch widerlegt werden, dass mit alleiniger RT keine Heilung möglich ist, und zum anderen sind deutlich kleinere Bestrahlungsfelder ebenso effektiv wie grössere Felder (15).

Die Zielvolumendefinition bei Patienten mit einem lokalisierten FL sollte entsprechend einer «Involved Field»- oder «Involved Site»-RT erfolgen. Eine Grossfeldtechnik sollte nicht durchgeführt werden.

Wenn man sich die Entwicklung in der Dosisverschreibung anschaut, dann zeigt sich ein Trend, der aus dem Bereich der Hodgkin-Lymphom-Behandlung bereits bekannt ist. Sowohl bei den niedriggradigen Lymphomen als auch bei den aggressiven Lymphomen gibt es eine Evidenz, die eine Reduktion der RT-Dosis nahelegt.

Klinische Vergleichsstudien mit verschiedenen Dosen

Eine prospektive, randomisierte Studie in England verglich die Dosis von 24 Gy mit 40 Gy in «low grade»-FL und 30 Gy mit 40 Gy in «high grade»-DLBCL. Alle Patienten wurden zuvor mit einer Chemotherapie behandelt, welcher eine konsolidierende Radiotherapie

folgte. Sowohl das PFS als auch das OS unterschied sich in den beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant. Es lag bei den mehr als 1000 randomisierten Patienten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 5,6 Jahren vor, und es zeigte sich ferner, wie zu erwarten war, ein Trend zur Toxizitätsreduktion im Niedrigdosis-arm (16).

In einer weiteren Arbeit, der FORT-Studie (17), waren die Ergebnisse eindeutig und ergaben, dass eine alleinige Bestrahlung mit 4 Gy gegenüber einer Behandlung mit 24 Gy bei Patienten mit FL in Bezug auf die Zeit bis zur lokalen Progression (HR: 3,4; 95%-KI: 2,09–5,55; $p = 0,0001$) unterlegen war. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 6 Monate.

Allerdings konnte ebenso gezeigt werden, dass der therapeutische Effekt einer niedrigeren Dosis mit 4 Gy sehr beeindruckend war. Fast 50% der Patienten erreichten nach der Bestrahlung mit 4 Gy eine komplette Remission, und 32% hatten eine Regression von mehr als 30%. Aus diesem Grund kann man eine Radiotherapie mit 4 Gy als eine ausgezeichnete Option für viele Patienten in der Palliativ- und Rezidivsituation nutzen. Die häufig auch «Boom-Boom» genannte Behandlung kann mehrfach wiederholt, dabei schnell und effektiv eingesetzt werden (18).

Zur Behandlung von Patienten mit FL sollte eine Dosis von 24 Gy eingesetzt werden.

Bei einer palliativen Behandlung von Lymphompatienten ist eine Bestrahlung mit 4 Gy in über 60% sehr effektiv und kann mehrfach wiederholt werden.

Zusammenfassung

In der Behandlung der malignen Lymphome lässt sich ein Trend hin zu geringeren Bestrahlungsdosen und verkleinerten Bestrahlungsfeldern feststellen. Die IS-RT wird sich in der Therapie des FL weiter durchset-

zen, ebenso eine Dosisempfehlung von 24 Gy. Beim DLBCL ist im Rahmen der Therapieoptimierung in aktuellen Studien die Frage nach einer PET-basierten Therapiestratifizierung offen. Eindeutige prospektive Daten liegen hierzu jedoch noch nicht vor. Die Indikationsstellung zur konsolidierenden RT bei E-Befällen und Bulk ist hingegen aus radioonkologischer Sicht eindeutig zu empfehlen. Die Einflüsse von neuen Therapieoptionen wie der Immuntherapie mit vielversprechenden Ansätzen (CAR-T-Zellen und Checkpoint-Inhibitoren) werden in Zukunft die Behandlung von malignen Lymphomen vermutlich weiter verändern. ■

Amir Rezazadeh, Christian Baues

Klinik für Radioonkologie, Strahlentherapie und Cyberknife Zentrum, Uniklinik Köln, medizinische Fakultät, Deutschland

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Pfreundschuh M, et al.: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; 7(5): 379–391.
2. Ng AK et al.: Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood.* 2002; 100(6): 1989–1996.
3. Kelsey CR et al.: Phase II Study of Dose-Reduced Consolidation Radiation Therapy in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019. (doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.02.055. [Epub ahead of print]).
4. Pfreundschuh M et al.: Radiotherapy (RT) to bulky (B) and extralymphatic (E) disease in combination with 6xR-CHOP-14 or R-CHOP-21 in young good-prognosis DLBCL patients: Results of the 2x2 randomized UNFOLDER trial of the DSHNHL/GLA. *J Clin Oncol* 2018; 36(15 suppl): 7574–7574.
5. Pfreundschuh M et al.: Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9(2): 105–116.
6. Held G et al.: Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32(11): 1112–1118.
7. Shah NN et al.: R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Haematol* 2018; 180(4): 534–544.
8. Buske C et al.: ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol.* 2018; 29(3): 544–562.
9. Specht L et al.: Recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol* 201; 29(4): 1069–1070.
10. Members E.L.C.C.P., et al.: ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients. *Ann Oncol.* 2018; 29(8): 1687–1700.
11. Yang JC, Yahalom J.: Early-Stage follicular lymphoma: What is the preferred treatment strategy? *J Clin Oncol.* 2018; 36(29): 2904–2906.
12. Pugh TJ et al.: Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation. *Cancer.* 2010; 116(16): 3843–3851.
13. MacManus M et al.: Randomized trial of systemic therapy after involved-field radiotherapy in patients with early-stage follicular lymphoma: TROG 99.03. *J Clin Oncol.* 2018; 36(29): 2918–2925.
14. Illidge T et al.: Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma: target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 89(1): p. 49–58.
15. Campbell, B.A., et al., Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma. *Cancer.* 2010. 116(16): p. 3797–3806.
16. Lowry L et al., Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma (FORT): a randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* 2011; 100(1): 86–92.
17. Hoskin PJ et al.: 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(4): 457–463.
18. Yahalom J.: Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules. *Curr Treat Options Oncol.* 2014; 15(2): 262–268.

Merkmale

- Bei Patienten mit DLBCL sollten E-Befälle und initiale «Bulk»-Regionen adjuvant bestrahlt werden.
- Die Indikation zur alleinigen Chemotherapie sollte kritisch gestellt und nur im Fall einer PET-stratifizierten Entscheidung getroffen werden.
- Die sequenzielle Radiochemotherapie bei FL scheint das PFS zu verlängern und «Outfield-Rezidive» im Vergleich zur alleinigen IF-RT/IS-RT zu verringern.
- Die Zielvolumendefinition bei lokalisiertem FL sollte entsprechend einer «involved field»- oder «involved site»-RT erfolgen. Eine Grossfeldtechnik sollte nicht durchgeführt werden.
- Bei FL sollte eine Dosis von 24 Gy eingesetzt werden.
- Bei palliativer Behandlung von Lymphompatienten ist eine Bestrahlung mit 4 Gy in über 60% sehr effektiv und kann mehrfach wiederholt werden.