

Hodgkin-Lymphom

Entwicklung der Therapie aus Sicht der Radioonkologie

Das Hodgkin-Lymphom (HL) macht 0.6% aller malignen Erkrankungen in der Schweiz aus und betrifft überwiegend junge Patienten (Haupt-Peak 20–40 Jahre, 2. Peak ab dem 55. Lebensjahr). Es wird unterteilt in das klassische Hodgkin-Lymphom (cHL) und das Nodulare Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom (NLPHL). Das cHL dominiert dabei mit ca. 95% der Fälle. Nach primärer Polychemotherapie folgt eine konsolidierende Radiotherapie (RT). Beides richtet sich risikoadaptiert nach der Einteilung in ein frühes, intermediäres und fortgeschrittenes Stadium. Ausnahmen bilden das fortgeschrittene Stadium des cHL sowie das Frühstadium des NLPHL (Abb. 1). In Europa federführend sind hierbei die Empfehlungen der German Hodgkin Study Group (GHSg). Das HL hat eine sehr gute Prognose, mit modernen Therapien kann bei 80–90% der Patienten eine dauerhafte Remission erreicht werden (1, 2).



med. pract. Lisa Braun
Aarau



Prof. Dr. med. Stephan Bodis
Aarau

Le lymphome de Hodgkin compte 0,6% de toutes les tumeurs malignes en Suisse et touche principalement les jeunes patients (pic principal 20–40 ans, 2^{ème} pointe de l'âge de 55 ans). Il est divisé en lymphome de Hodgkin classique (cHL) et le lymphome de Hodgkin nodulaire prédominant de lymphocytes (NLPHL). Le CHL domine avec environ 95% des cas. Après une chimiothérapie primaire suivie d'une radiothérapie consolidante (RT). Les deux se dirigent adaptées aux risques à la division en un niveau précoce, intermédiaire et avancé. Les exceptions sont l'état avancé du cHL et le stade précoce du NLPHL (Fig. 1). En Europe, les recommandations du Groupe d'étude Hodgkin allemand (GHSg) sont responsables. Le lymphome de Hodgkin a un très bon pronostic, avec les thérapies modernes, dans 80–90% des patients ont obtenu une réponse durable (1, 2).

chungen (primär und im Verlauf) für eine risikoadaptierte Therapie basierend auf dem Ansprechen in den ersten Behandlungswochen. Dieser Artikel nimmt Bezug auf die aktuellen Leitlinien sowie Entwicklung der primären Hodgkin-Therapie mit Fokussierung auf die Radiotherapie.

Entwicklungen der Radiotherapie beim Hodgkin-Lymphom

Mit der früher allein angewendeten EFRT konnten im Stadium I und II über 90% Komplettremissionen erreicht werden (Abb. 2). Es ist bekannt, dass das Risiko für Spättoxizitäten wie kardiopulmonale Erkrankungen und Sekundärmalignome direkt mit Bestrahlungs-

Die lokale Radiotherapie hat beim HL seit jeher einen hohen Stellenwert. Ursprünglich fand bei frühen und intermediären Stadien eine alleinige extended-field Radiotherapie (EFRT) statt. Dieses Vorgehen ist zugunsten einer Polychemotherapie, gefolgt von einer konsolidierenden Bestrahlung der befallenen Lymphknotenstationen, zu Recht angepasst worden. So konnten sowohl Bestrahlungsdosen als auch -volumina reduziert oder weggelassen werden. Der Einsatz moderner Bestrahlungstechniken (IMRT und 4D-Bildgebung) verbesserte die Konformität der Radiotherapie und die bestrahlten Volumina konnten weiter reduziert werden. Mit der geringeren Gesamtdosis und deutlich verkleinerten Bestrahlungsfeldern wurde die Akut- und vor allem auch Spättoxizität der Radiotherapie weiter reduziert. Für die Patienten bedeutet dies eine Verbesserung ihrer Lebensqualität bei unverändert sehr hohen Heilungschancen. Mit der Auswertung klinischer Studien konnten Patientengruppen für eine risikoadaptierte Therapie definiert werden. Von Bedeutung sind die FDG-PET/CT-Untersu-

ABB. 1 Therapieempfehlungen für das cHL von der DHSg German Hodgkin Study Group (www.DHSg.org)

		Ann-Arbor-Klassifikation					
		IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB / IV
Risikofaktoren	Keine	Frühes Stadium 2 x ABVD + 30 Gy IFRT			Fortgeschrittenes Stadium 6 x BEACOPPesk. + RT von PET-positiven Residuen ≥ 2,5cm		
	≥3 Lymphknoten-Regionen	Intermediäres Stadium Studie: HD17 (18–60 Jahre) oder 2 x BEACOPPesk. + 2 x ABVD + 30 Gy IFRT			oder bei Pat. > 60 Jahre 6-8 x ABVD + RT von Residuen ≥ 1,5cm		
	Hohe Blutenkung (BSG)	2 x BEACOPPesk. + 2 x ABVD + 30 Gy IFRT					
	Grosser Mediastinaltumor	bei Pat. > 60 Jahre 4 x ABVD + 30 Gy IFRT					
	Extranodaler Befall				*		

* Ergänzt nach European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Lymphoma Study Association (LYSA)

dosis und -volumen korreliert. Mit Einführung der CT-gestützten 3D-Planung wurde die involved-field RT (IFRT) entwickelt. Sie umfasst deutlich kleinere Volumina, bezieht jedoch auch nicht befallene Lymphknoten mit ein. Die IFRT ist heute in den meisten Fällen die Radiotherapie der Wahl, es gibt aber Ansätze, das Bestrahlungsvolumen weiter zu reduzieren. Die EORTC/GELA Lymphoma Group entwickelte hierzu die involved-node RT (INRT), die nur initial befallene Lymphknoten in ihrem ursprünglichen Volumen mit Sicherheitsabstand einbezieht (3). Dadurch sind noch kleinere Bestrahlungsvolumina möglich (Abb. 3). Das Konzept beruht auf der Tatsache, dass nach alleiniger Chemotherapie die meisten Rezidive am Ort der initial betroffenen Lymphknoten auftreten. Die Volumendefinition setzt bereits bei Diagnosestellung eine optimale Bildgebung voraus, idealerweise in Bestrahlungslagerung (4). Eine Weiterentwicklung der International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) für Fälle, bei denen dies nicht gewährleistet ist, ist die involved-site RT (ISRT). Die suboptimale Diagnostik wird hier mittels grosszügigerer Sicherheitsabstände kompensiert (5).

Therapiestandards

Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL)

Frühes Stadium (Ann-Arbor I – II ohne Risikofaktoren):

Der aktuelle Therapiestandard gemäss GHSG-Empfehlungen besteht aus 2 Zyklen Polychemotherapie mit Adriamycin/Bleomycin/Vinblastine/Dacarbazine (ABVD), gefolgt von einer IFRT bis 20 Gray (Gy). Die Anzahl der ABVD-Zyklen und Bestrahlungsfraktionen konnte deutlich herabgesetzt werden, ohne dass ein negativer Einfluss in Bezug auf das Therapieversagen (FFTF) oder das Gesamtüberleben (OS) eintrat. Die 2010 publizierte HD10-Studie verglich zwei Chemotherapie-Regimes (4x ABVD vs. 2x ABVD) und zwei Strahlentherapiekonzepte (30Gy IFRT vs. 20Gy IFRT) miteinander. Nach 5 Jahren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich FFTF (90.9–92.8%) und OS (96.6–97.3%) (6). Die ILROG empfiehlt in ihren Guidelines eine ISRT an Stelle der IFRT, prospektive Daten gibt es dazu bisher nicht.

Aktuelle Studien: Die 12/2015 geschlossene, bisher nicht publizierte HD16-Studie untersucht (wie mehrere andere randomisierte Studien), ob auf eine konsolidierende IFRT verzichtet werden kann, wenn der Patient nach 2x ABVD PET-negativ ist. In einer 2015 publizierten Phase 3-Studie war die Gruppe ohne IFRT bei PET-negativem Befund nach 3x ABVD der IFRT-Gruppe bezüglich progressionsfreies Überleben (PFS) unterlegen, einen signifikanten Unterschied bezüglich OS gab es nicht (7).

Intermediäres Stadium (Ann-Arbor I – II mit Risikofaktoren):

Die Standardtherapie umfasst entweder 2 Zyklen Bleomycin/Etoposid/Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin/Procarbazin/Prednison in eskalierter Dosis (BEACOPPesk.), gefolgt von 2x ABVD oder bei älteren Patienten 4x ABVD mit jeweils anschließender IFRT bis 30Gy (8). Das intensivierte Schema ergab nach 5 Jahren einen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich FFTF (94.8% vs. 87.7%), jedoch keinen Überlebensvorteil (97.2% vs. 96.8%) (9). Die ILROG empfiehlt wie beim Frühstadium eine ISRT anstelle der IFRT.

Aktuelle Studien: In der aktuell offenen HD17-Studie wird geprüft, ob bei PET-Negativität nach Polychemotherapie (2x BEACOPPesk. + 2x ABVD) auf eine Radiotherapie verzichtet werden kann. Des Weiteren soll beurteilt werden, ob bei ungenügendem Therapiean-

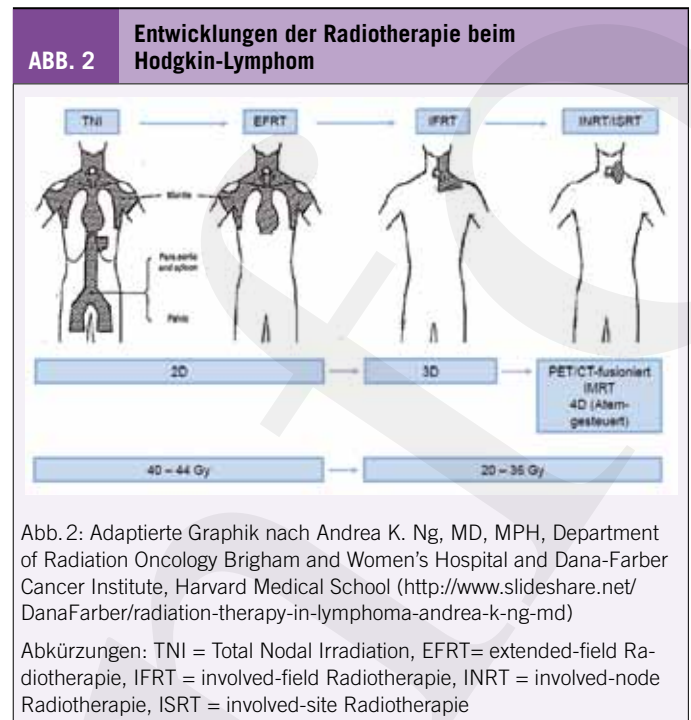


Abb. 3: Involved-node Radiotherapie klassisches HL intermediäres Stadium behandelt innerhalb der HD17-Studie (Radio-Onkologie-Zentrum KSA-KSB). Rot = prätherapeutische Tumorausdehnung, Orange = Bestrahlungsvolumen

sprechen eine INRT gegenüber der klassischen IFRT nicht unterlegen ist.

Fortgeschrittenes Stadium (Ann-Arbor III – IV):

Das fortgeschrittene Stadium wird mit alleiniger Polychemotherapie behandelt. Diesbezüglich gibt es zwei etablierte Schemata: 6–8x ABVD oder bei Patienten bis 60 Jahre 6x BEACOPPesk. (10, 11). Beide Schemata wurden in diversen Studien verglichen. Eine 2013 publizierte Metaanalyse zeigte einen OS-Benefit von 7–10% für BEACOPPesk. bei einem OS von 95% nach 5 Jahren (12). Bei älteren Patienten steigt die therapieassoziierte Mortalität, sodass sich kein Überlebensvorteil ergibt (13). Deshalb bleibt das ABVD-Schema bei dieser Patientengruppe Standard. Die Radiotherapie ist in beiden Fällen den Patienten mit Residuen nach Chemotherapie vorbehalten. Nach ABVD erfolgt die Bestrahlung von Residuen > 1.5 cm unabhängig von ihrer PET-Aktivität. Nach

BEACOPPesk. werden dagegen lediglich PET-positive Residuen > 2.5 cm mit 30Gy bestrahlt.

Aktuelle Studien: Die 07/2014 geschlossene, aber noch nicht publizierte HD18-Studie untersucht die Frage, ob nach 2x BEACOPPesk. die Therapie mit Hilfe des PET/CTs weiter individualisiert werden kann. Bei PET-negativen Patienten wird geprüft, ob 4x BEACOPPesk. den bisher üblichen 6x bezüglich PFS nicht unterlegen sind. Bei PET-positiven Patienten soll die Überlegenheit von 8x BEACOPPesk. in Kombination mit Rituximab eruiert werden.

Nodulares Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL)

Im Frühstadium (Ann-Arbor IA ohne Risikofaktoren) erfolgt eine alleinige IFRT bis 30Gy mit einer kompletten Remissionsrate von bis zu 100% (14). Alle weiteren Stadien werden analog zum cHL behandelt, wobei aber die Prognose bezüglich kompletter Remission, FFTF und OS besser ist. Das ist bedingt durch unterschiedliche prognostische Faktoren und Krankheitscharakteristika im Vergleich zum cHL. Wegen der geringen Patientenzahlen ist die evidente Abgrenzung der Therapiekonzepte für diese Patientengruppe schwierig. Darum kam es gerade in der Vergangenheit zu Übertherapien mit bedeutenden Akut- und Spättoxizitäten (15, 16).

med. pract. Lisa Braun, Assistenzärztin

Prof. Dr. med. Stephan Bodis, Chefarzt

Radio-Onkologie-Zentrum KSA-KSB

Kantonsspital Aarau

Tellstrasse 25, 5001 Aarau

stephan.bodis@ksa.ch

+ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. German Hodgkin Study Group (GHSG) Available at: <http://www.ghsg.org>
2. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii70-75.
3. Girinsky T, Maazen R van der, Specht L et al (2006) Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 79(3):270-277
4. Eich HT, Zimmermann C, Müller RP. Involved-Node-Radiotherapie in frühen Stadien des Hodgkin-Lymphoms. *Onkologe* 2010; 16:35-40
5. Specht L, Yahalom J, Illidge T et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 854-862.
6. Engert A, Plutschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640-652.
7. Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1598-607
8. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1916-1927.
9. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 907-913.
10. Canellos GP, Niedzwiecki D, Johnson JL. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 2390-2391.
11. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379:1791-1799.
12. Skoetz N, Trelle S, Rancea M et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 943-952.
13. Ballova V, Rüffer JU, Haverkamp H et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol* 2005; 16: 124-131.
14. Nogová L, Reineke T, Eich HT et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16: 1683-1687.
15. Nogová L, Reineke T, Brillant C et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 434-439
16. Bodis S, Kraus MD, Pinkus G, Silver B, Kadin ME, Canellos GP, Shulman LN, Tarbell NJ, Mauch PM. Clinical Presentation and Outcome in Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol.* 1997 Sep;15(9):3060-6

Take-Home Message

- ◆ Die Radiotherapie hat weiterhin einen evidenzbasierten Stellenwert in der Hodgkin-Therapie. Sie wird in der Regel im Rahmen von risikoadaptierten bimodalen Therapie-Konzepten eingesetzt
- ◆ Dank moderner Diagnostik (FDG-PET/CT-Staging), zeitgemässer Radiotherapieplanung und -durchführung (4D-CT, IMRT) sowie der Dosis- und Volumenreduktion im Rahmen von Kombinationstherapien ist die Akut- und vor allem *Langzeit*-Strahlentoxizität deutlich geringer als noch vor 10 Jahren
- ◆ Das Frühstadium des seltenen NLPHL wird kurativ und minimal toxisch mit alleiniger IFRT behandelt. Wegen der geringen Fallzahlen ist eine weitere Abgrenzung der Therapie zum cHL schwierig
- ◆ Sorgfältig konzipierte Studienprotokolle über mehrere «Studiengenerationen» hinweg haben zu hervorragenden Heilungschancen bei niedrigen Langzeitnebenwirkungen geführt. Davon profitiert im Jahr 2017 die überwiegende Zahl der Patienten
- ◆ Ziel der laufenden nationalen und internationalen multizentrischen Hodgkin-Studien ist die weitere Verfeinerung der risikoadaptierten (oder «individualisierten») Therapie. Es sollte angestrebt werden, Patienten innerhalb von Protokollen, z. B. der GHSG, zu führen

Messages à retenir

- ◆ La radiothérapie continue d'avoir une priorité fondée sur des preuves dans le traitement de Hodgkin. Elle est généralement utilisée dans le cadre des concepts de traitement bimodal risqué adaptée
- ◆ Grâce au diagnostic moderne (FDG-PET/CT-staging), la planification et l'exécution d'une radiothérapie contemporaine (4D-CT, IMRT) et la réduction de la dose et du volume dans le contexte des thérapies combinées la toxicité de rayonnement aiguë et en particulier la toxicité de rayonnement à *long terme* est nettement inférieure à celle d'il y a 10 années
- ◆ Le stade précoce du NLPHL rare est traité de façon curative et peu toxique par l'IFRT seule. En raison du petit nombre de cas une délimitation ultérieure de la thérapie au cHL est difficile
- ◆ Des protocoles d'étude bien développés sur plusieurs générations «d'étude» ont permis d'excellentes chances de guérison avec peu d'effets secondaires à long terme. Cela vaut en 2017 pour la majorité des patients
- ◆ Le but des études de Hodgkin multicentriques nationales et internationales actuelles est le raffinement supplémentaire de la thérapie adaptée au risque (ou «individualisée»). Il devrait viser à des patients dans les protocoles, par exemple, du German Hodgkin Study Group (GSHG)