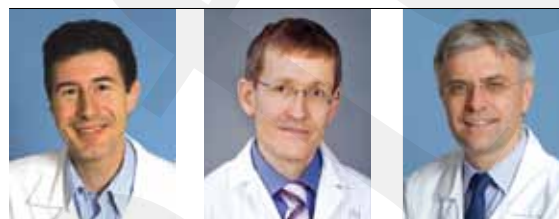


Non-Hodgkin-Lymphome

Die heutige Rolle der Radiotherapie

Obwohl die lokale Radiotherapie (RT) gemäss den Leitlinien von NCCN und ESMO (National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology) fester Bestandteil der Behandlung von folliculären Lymphomen (FL) und diffus grosszelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) ist, besteht ein rückläufiger Trend für die RT bei diesen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Der Verzicht auf die RT bei FL und DLBCL kann jedoch trotz moderner Rituximab-Chemotherapie (R-ChTh) in einem geringeren Gesamtüberleben (OS) resultieren. Dieser Artikel beleuchtet den Stellenwert der Radiotherapie im Zeitalter der PET-CT Bildgebung und der R-ChTh sowie den Nutzen neuer Techniken wie Intensitäts-modulierter Radiotherapie (IMRT), Volumetrischer Arc Therapie (VMAT) zur Behandlung der NHL.



PD Dr. med.
Christoph Oehler
Chur

Dr. med. Michel
Zimmermann
Chur

PD Dr. med.
Daniel Zwahlen
Chur

Bien que la radiothérapie locale (RT) fasse partie intégrante du traitement du lymphome folliculaire (FL) et du lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) selon les lignes directrices du NCCN et de l'ESMO (National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology), on observe un déclin de la prescription de la RT dans les lymphomes non-hodgkiniens (NHL). L'omission de la RT dans les FL et les DLBCL peut toutefois occasionner une péjoration de la survie globale (OS), en dépit de l'administration de chimiothérapies modernes en association avec le rituximab (R-ChTh). Cet article examine le rôle de la radiothérapie à l'ère de l'imagerie par TEP-TDM et de la RChTh, et les avantages des nouvelles techniques telles que la radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) et l'arcthérapie volumétrique modulée (VMAT) dans le traitement des NHL.

Lymphomerkrankungen machen in der Schweiz 5% aller Krebserkrankungen aus (3–6% NHL, 1.6% Multiples Myelom, 0.6% Hodgkin Lymphom). FL und DLBCL sind mit je 20–30% aller NHL die häufigsten Formen. Die RT hat heutzutage einen Stellenwert als Erstlinientherapie bei lokalisierten indolenten FL und konsolidierend nach Systemtherapie bei aggressiven grossvolumigen und extranodalen DLBCL (1–3). Die Rolle der RT bei NHL wird jedoch seit der Einführung von Rituximab und intensivierten Kombinations-ChTh in Frage gestellt (4, 5). Zwei kürzlich publizierte grosse retrospektive Studien für FL und DLBCL zeigten über die letzten 15 Jahre einen Rückgang der RT um 13–15% (6, 7). Der Verzicht auf die RT resultierte in einem reduzierten OS. Dieser Review Artikel fasst die aktuellen Leitlinien und die Evidenz für die RT bei FL, DLBCL, primär mediastinalen grosszelligen B-Zell-Lymphomen (PMBCL) sowie primären ZNS Lymphomen (PCNSL) im Kontext der modernen Strahlentechniken, der PET und R-ChTh zusammen.

Indolente folliculäre Lymphome

FL Grad 1,2 (und 3a gemäss ESMO Leitlinien) werden als indolente Formen bezeichnet. Das vollständige Staging inklusive Kno-

chenmarks-Biopsie und FDG-PET-CT (Sensitivität 91–100%) ist wichtig für die Unterscheidung zwischen Stadium I-II (15–25%) und III-IV (8). Das bevorzugte Vorgehen bei indolenten FL Stadium I-II ist gemäss ESMO Leitlinien die involved-field RT (IF-RT) oder involved-site RT (IS-RT) mit 24–36 Gy mit kurativem Potenzial (2). In ausgewählten Situationen kann ein «watchful-waiting» oder Rituximab Monotherapie in Erwägung gezogen werden, um die Nebenwirkungen der Bestrahlung zu vermeiden. Bei grossvolumigen lokalisierten FL oder negativen prognostischen Faktoren, wie auch bei symptomatischen fortgeschrittenen Stadien, kann eine ChTh indiziert sein. Eine konsolidierende involved-node RT (IN-RT) kann in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation und den erwarteten Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden. Das 2 × 2 Gy Schema ist ein palliatives Behandlungsschema und sollte in ausgewählten Situationen benutzt werden.

Eine retrospektive Studie mit 35 961 Patienten zeigte in der Rituximab-Ära von 1999–2012 einen Rückgang der RT bei FL von 37% auf 24% bei einem Anstieg von «watchful-waiting» von 34% auf 44% (6). Der Verzicht auf RT war mit einer Verschlechterung des OS um 12% (nach 5 Jahren) und 14% (nach 10 Jahren) assoziiert (Fig. 1). Die Abnahme der RT erklärt sich durch eine prospektiv durchgeführte Studie von Friedberg et al., welche die RT als Standard herausforderte (4, 5). In dieser Studie wurden die Patienten mit FL Stadium I stratifiziert nach den Therapiemodalitäten Systemtherapie-RT, ChTh, R-ChTh, RT-alleine und «watchful-waiting» (4). Der RT-alleine Arm zeigte ein schlechteres progressionsfreies Überleben (PFS) als die ChTh/R-ChTh Arme, vergleichbar dem «watchful-waiting» Arm. Ein exzellentes Resultat wurde mit dem Systemtherapie-RT Arm erzielt (4). Mehrere Schwachstellen limitieren die Aussagekraft dieser Studie: 1) die Studie war nicht randomisiert, 2) der «watchful-waiting» Arm beinhaltete Patienten, welche innerhalb von 90 Tagen keine Therapie erhielten und spätere Therapien wurden nicht berücksichtigt, 3) die Systemtherapie Arme umfassten Patienten, welche keine RT innerhalb von 90 Tagen nach Systemtherapie erhielten.

ABB. 1

A: Kaplan-Meier Kurven bei FL für das Gesamtüberleben (OS) für den Gebrauch von Radiotherapie versus «keine Radiotherapie» (6).
 B: Kaplan-Meier Kurven bei FL für das Gesamtüberleben (OS) für den Gebrauch von Radiotherapie (RT), Chemotherapie (C), Chemo-Radiotherapie (CRT), Observation (Ob) oder «watchful-waiting» (6)

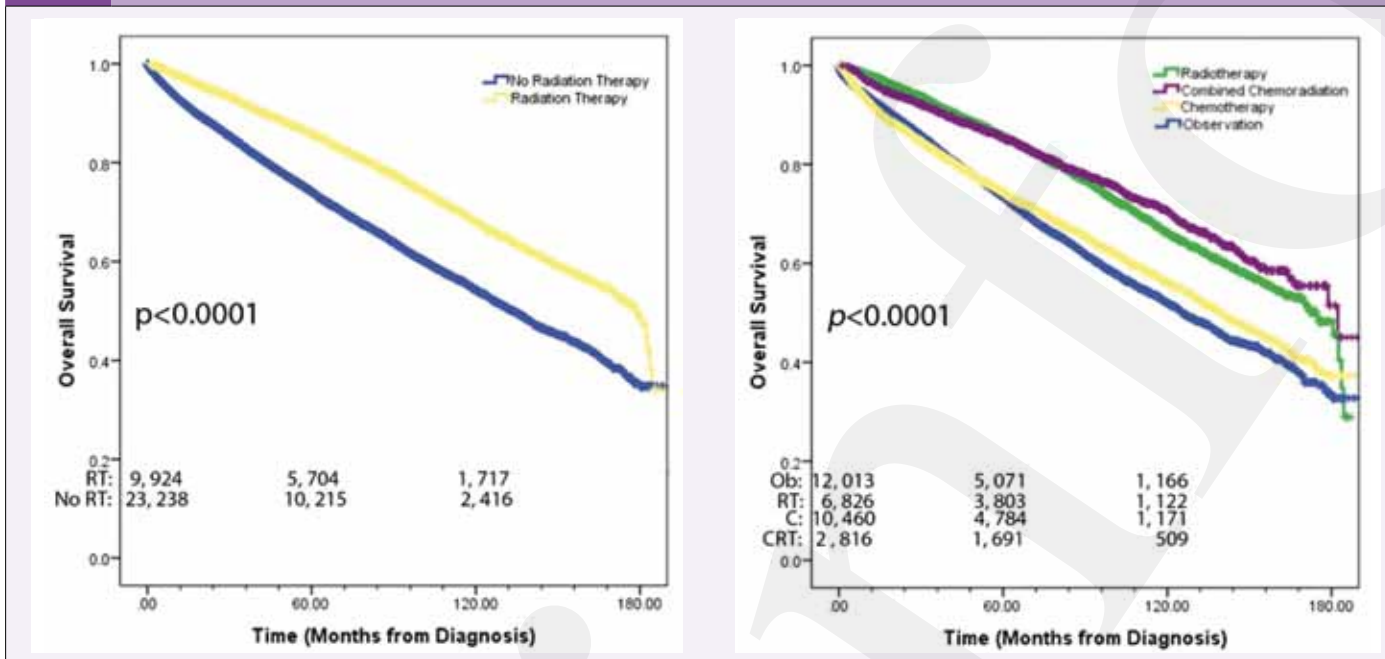
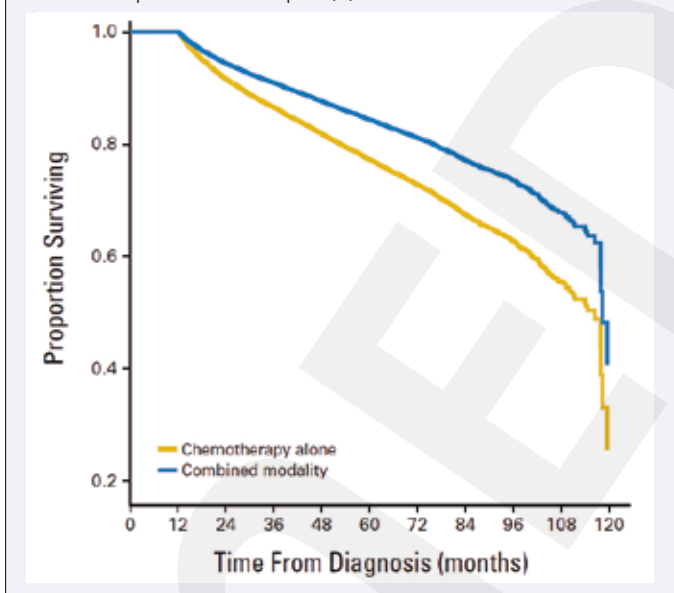


ABB. 2

Kaplan-Meier Kurven bei DLBCL für das Gesamtüberleben (OS)

mit Propensitäts-Score Matching und Korrektur für Unausgeglichheiten zwischen den Behandlungsmodalitäten «Chemotherapie allein» und «Chemotherapie + Radiotherapie» (7)



und gleich wie nach einer grossvolumigen RT mit jedoch geringerer Toxizität (10).

Diffus gosszellige B-Zell Lymphome (DLBCL)

Early-stage DLBCL (I-II)

DLBCL gehören zu den aggressiven NHL. Die Prognose des lokalisierten DLBCL ohne Risikofaktoren (LDH-Erhöhung, bulky $\geq 10\text{cm}$, Alter > 60 Jahre, ECOG Performance-Status ≥ 2) ist gut. Die Therapieempfehlung für kleinvolumige DLBCL ist gemäss ESMO Leitlinien 6 x R-CHOP (< 60 Jahre) sowie 6 x R-CHOP-21 oder 6 x R-CHOP-14 + 8 x R (> 60 Jahre) und gemäss NCCN Leitlinien 3 x R-CHOP + IF-RT oder 6 x R-CHOP +/- IF-RT (1, 3). Für grossvolumige DLBCL wird allgemein 6 x R-CHOP + IF-RT empfohlen (1, 3). Diese Empfehlungen basieren auf den beiden Studien SWOG 8736 und MInT (11). In der SWOG 8736 Studie war der Kombinationsarm mit 3xCHOP + IF-RT den 8xCHOP im 5-Jahres-OS überlegen, nach 10 Jahren traten jedoch vermehrt Spätrezidive auf. Die Phase III MInT untersuchte die Rolle von Rituximab (6 x CHOP-like +/- R), wobei das 3-Jahres-OS mit Rituximab 93% und ohne Rituximab 84% war (11). Grossvolumige ($> 7.5\text{cm}$) und extranodale DLBCL erhielten eine Konsolidierungs-RT mit 30–40 Gy. Für die Frage, ob auf die RT bei bulky DLBCL mit CR im PET nach R-CHOP verzichtet werden darf, gibt es aktuell noch keine Daten.

In der Praxis wird die konsolidierende IF-RT nach R-CHOP trotz Empfehlung jedoch mit sinkender Tendenz verabreicht (7, 12). In den Jahren 2000 bis 2012 nahm sie von 47% auf 32% ab (7). Gleichzeitig verschlechterte sich das 5- und 10-Jahres OS von 82% und 64% (mit IF-RT) auf 75% und 55% (ohne IF-RT) (Fig. 2).

Advanced stage DLBCL (III-IV)

Die ESMO und NCCN Therapieempfehlungen beim fortgeschrittenen DLBCL sind entweder 6–8 x R-CHOP basierend auf der GELA-Studie oder intensivere Therapieschemata wie R-CHOEP, R.ACVPB

Die Diskrepanz zwischen Leitlinien und Praxis reflektiert den Mangel an randomisierten Studien und den Zweifel, dass es sich beim indolenten FL Stadium I–II um eine reine Lokalerkrankung handelt, da 50% innerhalb von 10 Jahren systemisch rezidivieren und meist daran versterben (Zusammenfassung in 9). Aktuelle Studien untersuchen die Kombination von IF-RT mit Rituximab. Vorläufige Resultate der Phase II MIR-Studie mit Induktions-Rituximab und Rituximab-IF-RT (40 Gy bei PR, 30 Gy bei CR) zeigen ein 2-Jahres PFS, welches besser ist als historische Daten nach IF-RT alleine

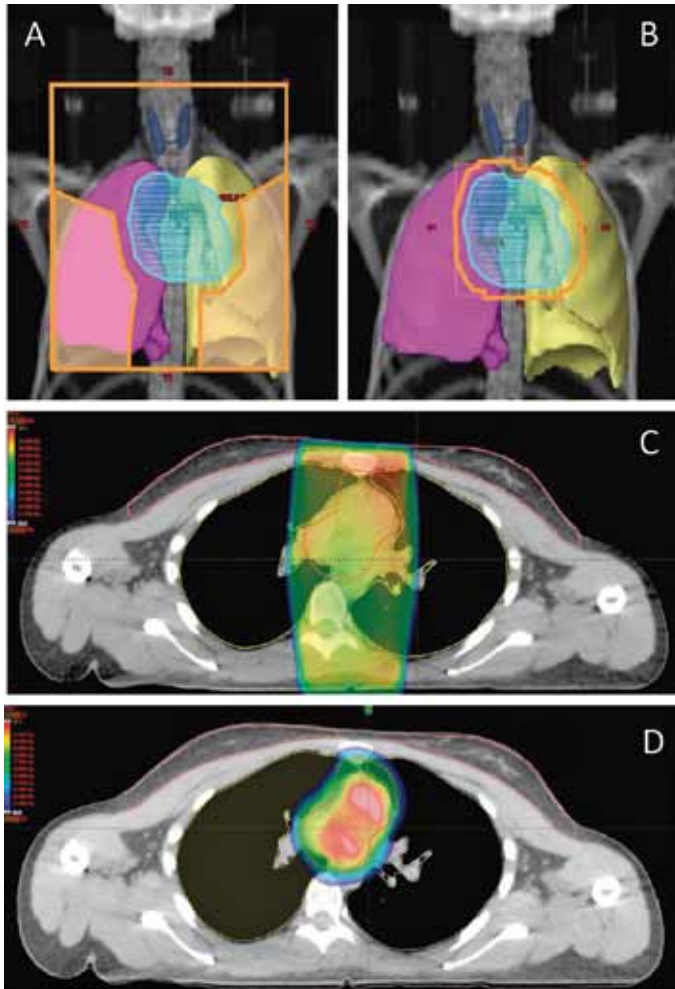


Abb. 3: Bestrahlungsplan mit Bestrahlungsfeldern (A, B) und Isodosenplänen (C, D). Konventionelle Involved-field Radiotherapie mit parallel-opponierenden anterior-posterior Strahlen (A) und dem dazugehörigen Isodosenplan (C). Moderne Volumetrisch-Modulierte Arc Radiotherapie (VMAT) mit einem 360° Bestrahlungsbogen (B) mit dem dazugehörigen Isodosenplan (D). Das Planungsvolumen ist blau gekennzeichnet, der Feldrand orange (14)

oder sogar Hochdosis-ChTh (1,3). Aufgrund der RICOVER-60 Studie wird R-CHOP-14 wegen der verkürzten Therapiedauer und gleicher Toxizität wie 8 x R-CHOP-21 üblicherweise bei älteren Patienten angewendet.

Der Stellenwert der RT beim fortgeschrittenen DLBCL liegt vor allem in der Konsolidierung bei grossvolumigen und extranodalem/skelettalem Befall (3, 11, 12). Die UNFOLDER Studie randomisierte mit einem 2 x 2 factorial Design zwischen R-CHOP-14 und R-CHOP-21 sowie in einer 2. Randomisierung zwischen RT (39.6 Gy) und keiner RT für Patienten mit «bulky-disease» oder qualifizierten Extranodalbefällen. Die 2. Randomisierung wurde wegen erhöhter Rezidivrate in den Armen ohne RT frühzeitig geschlossen. Die Rekrutierung wurde 2015 abgeschlossen und die Resultate werden erwartet. Auch die RICOVER Studie erlaubte den prospektiven Vergleich zwischen konsolidierender IF-RT (36 Gy) und keiner RT. Die geplante multivariate Analyse bei grossvolumigen DLBCL ergab einen Vorteil im PFS und OS für die RT-Arme. Obgleich die Studie nicht für die RT randomisierte, unterstützt diese Studie doch die konsolidierende IF-RT bei älteren Patienten (> 60 Jahre) mit «bulky-disease».

Weitere Indikationen für die RT bestehen bei Patienten, welche eine Standard-ChTh nicht tolerieren und eine Dosis- oder Zyklus-Reduktion benötigen, oder bei Patienten mit partieller Krankheitsremission (PR) nach ChTh (13). Viele dieser Patienten mit Restlymphom können mit einer Salvage-RT kontrolliert werden. Eine retrospektive Studie von mehreren EORTC Studien (1980–1999) untersuchte bei Patienten mit PR in der Computer Tomografie die Salvage-Modalitäten IF-RT, 2nd line ChTh, autologe Stammzelltransplantation (ASCT) oder Chirurgie, wobei die multivariate Analyse einen Vorteil bezüglich PFS und OS für den IF-RT Arm zeigte.

Das Therapieansprechen beim DLBCL wird heutzutage mittels FDG-PET evaluiert (8). PET Untersuchungen 6–8 Wochen nach Behandlungsende sind prädiktiv für das PFS, wohingegen Interims-Untersuchungen falsch-positive Resultate ergeben können. Die OPTIMAL Studie untersucht derzeit die Rolle einer IF-RT bei Patienten mit DLBCL >60 Jahre und metabolischer PR im PET nach R-CHOP.

Primäre Mediastinale B-Zell Lymphome (PMBCL)

PMBCL sind mit 3% aller NHL selten, und sie gehören zu den DLBCL (10%), wobei sich ihr Genexpressions-Profilung von den übrigen DLBCL unterscheidet. Meist sind die Patienten jung mit einem medianen Alter von 35 Jahren.

Standardtherapie beim PMBL ist gemäss NCCN Leitlinien die ChTh, wobei die optimale Kombination in der Rituximab-Ära kontrovers diskutiert wird. Die kürzlich beendete CALGB Studie, welche R-CHOP versus DA-R-EPOCH verglich, wird wichtige Informationen liefern. Die konsolidierende RT war historisch gesehen immer ein Bestandteil der Therapie, v.a. wegen der schlechten Resultate nach ChTh alleine. Die IELSG-37 Studie untersucht derzeit, ob nach R-ChTh bei CR im PET auf die konsolidierende RT verzichtet werden kann.

Primäre ZNS Lymphome (PCNSL)

PCNSL machen etwa 3% aller ZNS Malignome aus und sind zu 90% vom DLBCL Typ bei HIV-negativen Patienten. Sie betreffen das Hirnparenchym (90%), den Hirnstamm, das Auge (10–20%) und die Leptomeningen (30%) ohne systemische Beteiligung.

Das am häufigsten verwendete Therapieschema heutzutage ist Methotrexat (MTX) + Ara-C. Die IELSG 20 Studie, welche MTX + Ara-C mit MTX alleine verglich, suggerierte eine Superiorität des Kombinationsarmes. Wegen der Blut-Hirn-Schranke penetrieren Rituximab oder CHOP schlecht ins ZNS und resultieren nur in einem kurzen Ansprechen.

Die RT ist nur als konsolidierende Ganzhirnbestrahlung (WBRT, 24–36 Gy, ohne Boost) sinnvoll, wird aber im klinischen Alltag wegen der starken Neurotoxizität selten angewandt. Nur eine randomisierte Phase III Studie untersuchte Hochdosis-MTX +/- WBRT, wobei die Studie wegen vielen Protokollverletzungen schwer interpretierbar war. Single-Arm Studien lassen vermuten, dass eine verzögerte WBRT weniger neurotoxisch sein könnte. Um die Neurotoxizität zu verringern, hat eine Phase II Studie vom MSKCC eine reduzierte RT Dosis (23.4 Gy in 13 Fraktionen) für Patienten mit einer CR nach R-MPV untersucht, gefolgt von konsolidierender Ara-C nach RT. Das mediane PFS war 7.7 Jahre und das 3-Jahres Überleben 87%. Dieses Schema wird aktuell in der Phase III RTOG-1114 Studie untersucht. Eine Phase II Studie verwendete statt einer konsolidierenden WBRT eine Hochdosis-ChTh (TBC-

Schema) mit ASCT nach R-MPV und zeigte ein Ansprechen von 97% ohne Neurotoxizität. Das 5-Jahres-OS war 81% und das PFS 79%. Dieses Schema wird aktuell noch als experimentell betrachtet. Leider erleiden nach Erstlinientherapie über 50% trotz CR einen Rückfall und die Prognose ist schlecht. Bei erhaltener Chemosensitivität kann MTX erneut verabreicht werden. Für ausgewählte Patienten können andere Therapieoptionen wie Hochdosis-ChTh-ASCT oder stereotaktische RT evaluiert werden.

Neue Bestrahlungstechniken und Toxizitätsreduktion

Die konventionelle RT im Bereich des Halses, Mediastinums, ZNS oder Abdomen kann mit erheblicher Akut- oder Langzeit-Toxizität (Sicca-Syndrom, KHK, Pneumonitis, Neurokognitionsverschlechterung, ovarielle Sterilität) verbunden sein. Zur Toxizitätsreduktion konnte einerseits die Gesamtdosis auf 24 Gy (indolente NHL) und auf 30 Gy (aggressive NHL) bei gleichbleibender Effektivität beschränkt, andererseits das Bestrahlungsvolumen dank der PET und additiven ChTh von einer IF-RT auf eine IN-RT oder beim indolenten NHL ohne ChTh auf eine IS-RT reduziert werden. Zusätzlich erlauben neue Bestrahlungstechniken wie IMRT und VMAT eine optimale Schonung der Risikoorgane wie Herz, Lungen, Thyroidea oder Parotis (Fig. 3). Die VMAT mit sogenannten Butterfly-Coplanar-Beam-Arrangements hat das Potenzial, die Pneumonitis-Rate durch Beschränkung der Lungenvolumenbelastung mit Dosen >20 Gy aber auch tiefen Dosen (>5 Gy) zu reduzieren (14). Eine weitere Möglichkeit zur Lungenschonung ist die «deep-inspiration breath-hold» Technik. Die stereotaktische RT kann eine weitere Option für die Salvage-RT bei PCNSL sein.

PD Dr. med. Christoph Oehler

Dr. med. Michel Zimmermann

PD Dr. med. Daniel Zwahlen

Departement Radio-Onkologie

Kantonsspital Graubünden, Loëstrasse 170

7000 Chur

Daniel.Zwahlen@ksgr.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Hodgkin's Lymphoma. Version 1.2016. Available at: www.nccn.org. Access date December 22, 2015.
2. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii76-82.
3. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v116-25.
4. Friedberg JW, Byrek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 2012;30:3368-3375.
5. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol.* 2009;27:1202-1208.
6. Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, Beriwal S. What Is the Optimal Management of Early-Stage Low-Grade Follicular Lymphoma in the Modern Era? *Cancer* 2015;121:3325-34.
7. Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, Beriwal S. Treatment Selection and Survival Outcomes in Early-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Do We Still Need Consolidative Radiotherapy? *J Clin Oncol.* 2015 Nov 10;33(32):3710-7.
8. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müllerer SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A, Cheson BD. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3048-58.
9. Yahalom J. Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules. *Curr Treat Options Oncol.* 2014;15(2):262-8.*
10. Herfarth K, Engelhard M, Borchmann P, et al. Treatment of early stage nodal follicular lymphoma using involved-field radiotherapy and rituximab: preliminary results of the MIR trial (phase II study) of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2012;120(Suppl. 1): Abstract 1634.
11. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, Gill DS, Walewski J, Pettengell R, Jaeger U, Zinzani PL, Shpilberg O, Kvaloy S, de Nully Brown P, Stahel R, Milpied N, López-Guillermo A, Poeschel V, Grass S, Loeffler M, Murawski N; MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1013-22.
12. Held G, Zeynalova S, Murawski N, Ziepert M, Kempf B, Viardot A, et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4115-22.
13. Ng AK, Dabaja BS, Hoppe RT, Illidge T, Yahalom J. Re-Examining the Role of Radiation Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Modern Era. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1443-7.*
14. Campbell BA1, Hornby C, Cunninghame J, Burns M, MacManus M, Ryan G, Lau E, Seymour JF, Wirth A. Minimising critical organ irradiation in limited stage Hodgkin lymphoma: a dosimetric study of the benefit of involved node radiotherapy. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1259-66.

*Leseempfehlung

Take-Home Message

- ◆ Die Radiotherapie ist auch im Zeitalter der Immuno-Chemotherapie ein wichtiger Pfeiler der Therapie beim FL und DLBCL, der das OS verbessert
- ◆ Die Strahlentoxizität kann heutzutage mittels moderner RT-Technik sowie Dosis- und Volumenreduktion (IN-RT, IS-RT) dank PET-CT Staging und Kombinationstherapien gering gehalten werden
- ◆ Beim indolenten FL Stadium I-II ist die alleinige IS-RT mit 24 Gy die bevorzugte Therapie mit kurativem Potenzial und alternativ die IN-RT in Kombination mit Rituximab-CHOP wegen des hohen systemischen Rezidivrisikos
- ◆ Das 2 x 2 Gy Strahlentherapieschema entspricht beim indolenten FL einem Palliativschema in ausgewählten Situationen
- ◆ Beim DLBCL mit grossem Tumolvolumen und/oder extranodalem Befall wird die RT konsolidierend sowie optional als Salvage-RT bei PR verwendet

Message à retenir

- ◆ La radiothérapie représente aussi à l'ère de l'immuno-chimiothérapie une composante importante de la thérapie dans le FL et le DLBCL; elle améliore la survie globale
- ◆ La toxicité radio-induite peut de nos jours être contenue en associant des techniques d'irradiation modernes à des réductions de dose et de volume (IN-RT, IS-RT), grâce au staging par PET-CT et aux thérapies combinées
- ◆ Pour les FL indolents de stade I-II, le traitement à visée curative préférée est l'IS-RT seule avec 24 Gy et, alternativement l'IN-RT en combinaison avec le rituximab-CHOP en cas de risque élevé de récurrence systémique
- ◆ Le régime de radiothérapie de 2 x 2 Gy pour les FL indolents correspond à une approche palliative dans des situations sélectionnées
- ◆ Pour les DLBCL avec un volume tumoral important et/ou une atteinte extranodale, la RT est utilisée en consolidation et éventuellement comme RT de rattrapage en cas de réponse partielle