

IMRT-Expertise des Radioonkologen und Prognose bei Kopf-Hals-Tumoren

Jürgen Dunst¹

Online publiziert: 11. Mai 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Hintergrund. Dass die Erfahrung des Arztes für das Behandlungsergebnis eine Rolle spielt, ist unstrittig. Unklar ist allerdings, wie groß dieser Effekt ist und ob er auch in klinischen Situationen, die durch Leitlinien und Standards sehr gut definiert sind, nachweisbar ist. Die Autoren untersuchten diese Frage bei Patienten, die eine Radiotherapie (RT) im Kopf-Hals-Bereich erhalten hatten [1].

Material und Methoden. In der SEER-Datenbank wurden 28.583 Patienten identifiziert, die mindestens 66 Jahre alt waren und zwischen 2000 und 2009 eine Behandlung wegen eines histologisch bestätigten Tumors der Kopf-Hals-Region erhalten hatten. Für die weitere Analyse wurden nur Patienten berücksichtigt, für die komplette Datensätze inklusive Informationen über Komorbiditäten vorlagen, bei denen eine RT dokumentiert und innerhalb von 6 Monaten nach Diagnose mit mindestens 25 Fraktionen auch erfolgt war. Diese Kriterien erfüllten 6212 Patienten. Analysiert wurde das Überleben der Patienten. Als Einflussvariable wurde auch das Patientenvolumen des behandelnden Strahlentherapeuten (als kontinuierliche Variable) untersucht; der Strahlentherapeut wurde anhand seiner Arztnummer identifiziert.

Ergebnisse. Insgesamt 788 Ärzte („provider“) behandelten die 6212 Patienten. Vor der RT waren 2192 Patienten operiert worden. Zusätzlich zur RT erhielten 1669 Patienten eine Cisplatin-Chemotherapie sowie 729 Cetuximab. Insgesamt 3970 Patienten wurden mit 3D-CRT und 2242 mit IMRT therapiert. Die Zahl der Patienten pro Arzt lag über den gesamten Zeitraum zwischen 1 und 70 Patienten. Bei solchen, die mit 3D-konformaler RT behandelt worden waren, spielte die jährlich vom Strahlentherapeuten behandelte Patientenzahl keine Rolle. Bei IMRT-Patienten hingegen fand sich in der multivariaten Analyse ein signifikanter Einfluss des Patientenvolumens: für jeweils 5 Patienten, die pro Jahr mehr (also über dem Durchschnittswert) behandelt wurden, sank das Todesrisiko um 21 %. Das mediane Überleben betrug 2,5 Jahre bzw. 2,8 Jahre bei Ärzten mit geringer oder größerer Patientenzahl. Aspirationspneumonien traten bei Patienten, die von Ärzten mit hohen Patientenzahlen („large volume providers“) behandelt worden waren, seltener auf.

Schlussfolgerung der Autoren. Bei Behandlungen mit hoher Komplexität, wie z. B. IMRT inklusive der vor- und nachgeschalteten Diagnose- und Behandlungsschritte, gibt es Qualitätsunterschiede bezogen auf die Erfahrung des Strahlentherapeuten. Die RT-Qualität spielt eine Rolle bei den Behandlungsergebnissen.

Originalpublikation Boero IJ, Paravati AJ, Xu B et al (2016) Importance of radiation oncologist experience among patients with head-and-neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy. *J Clin Oncol* 34:684–690

✉ Prof. Dr. Jürgen Dunst
juergen.dunst@uksh.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Feldstr. 21, 24105 Kiel, Deutschland

Kommentar

Auf den ersten Blick klingt das alles ganz logisch und einleuchtend. Aus prospektiven Studien ist nämlich bekannt, dass Protokollabweichungen, die in allen Studien vorkommen, prognostisch ungünstig sind und mit der Erfahrung der Einrichtung, gemessen z. B. an der Zahl der in Studien

eingeschlossenen Patienten, korrelieren [2, 3, 6, 7]. Insofern sind die hier aus der SEER-Datenbank gewonnenen Ergebnisse und ihre Interpretation plausibel und müssen ernst genommen werden. Dennoch sollte man folgende Punkte bedenken:

- Die Zahl der Patienten pro behandelndem Arzt war insgesamt sehr niedrig, nämlich über einen Zeitraum von 10 Jahren durchschnittlich weniger als ein Patient pro Jahr und Arzt. Natürlich muss man davon ausgehen, dass wesentlich mehr Patienten in den betreffenden Einrichtungen behandelt worden waren und dass die geringe Anzahl durch die Selektionskriterien bedingt ist (SEER-Daten von Medicare-Patienten, also dem staatlichen Krankenversicherungsprogramm, das etwa 15 % der US-Bevölkerung einschließt). Allerdings bleibt die jährliche Patientenzahl auch dann niedrig, wenn man die Zahlen für die Gesamtbevölkerung hochrechnet.
- Der Anteil von Patienten, der eine simultane Chemotherapie mit Cisplatin oder Cetuximab erhielt, war vergleichsweise gering, nämlich weniger als 40 %. Cetuximab hingegen wurde im Vergleich mit Cisplatin häufig eingesetzt, nämlich bei etwa 30 % aller Patienten, die eine radiosensibilisierende medikamentöse Therapie erhielten. Das Patientenkollektiv ist also nicht gerade typisch zusammengesetzt.
- Die Untersuchung betraf einen Zeitraum, in dem die IMRT eingeführt wurde und sich als Standard langsam durchsetzte. Vermutlich hatten also einige Ärzte noch wenig Erfahrung mit ihr und andere bereits viel mehr. Wenn man eine „Lernphase“ annimmt, kann das bedeuten, dass einige Ärzte diese Phase vielleicht bereits abgeschlossen hatten und andere sich noch in ihr befanden. Es könnte sein, dass die Untersuchung heute anders ausfallen würde, wenn alle ihre Lernphase abgeschlossen haben.
- Innerhalb der Einrichtungen ist eine interne Selektion nicht auszuschließen. Es könnte sein, dass erfahrene Ärzte sich eher um die prognostisch günstigen Fälle kümmerten und diejenigen mit ungünstiger Prognose und fraglich kurativer Intention von weniger erfahrenen Ärzten behandelt wurden. Ein Bias dieser Art wird trotz multivariater Analyse die Ergebnisse verzerren.
- Die Autoren fragen in der Diskussion schon selbst, ob es wirklich die Erfahrung mit der IMRT ist, welche die guten Ergebnisse bewirkt, oder ob nicht die IMRT ein Indikator für die Qualität einer komplexen interdisziplinären Behandlungskette ist.
- Noch komplizierter ist eine ganz andere Frage zu beurteilen, die auch im Kommentar zu der Arbeit bereits aufgeworfen wird [4]: IMRT kann die Nebenwirkungen zwar sicher gegenüber einer 3D-CRT vermindern, ein Effekt auf die lokoregionale Kontrolle besteht aber doch

wohl kaum [5]. Soll also ein Strahlentherapeut, der nur wenige Patienten behandelt, lieber auf Nummer sicher gehen und eine robuste 3D-CRT anwenden statt eine diffizile IMRT, vereinfacht ausgedrückt: lieber geheilt mit Xerostomie als ein marginales Rezidiv?

Fazit

Die hier mitgeteilten Daten lassen sich nicht einfach interpretieren. Dennoch ist bei aller Unsicherheit über die Ursache des beobachteten Effekts eindeutig festzuhalten, dass die Erfahrung des Strahlentherapeuten eine große Rolle bei den erreichbaren Ergebnissen spielt. Zukünftig werden Maschinen und Softwareprogramme den Strahlentherapeuten und Medizinphysiker sicher immer effizienter bei den einzelnen Arbeitsschritten der Bestrahlungsplanung unterstützen können, z. B. bei der Bestimmung der Tumorausbreitung, der Normalgewebeschonung oder der Planevaluierung, und bieten daher eine hervorragende Chance, die ohnehin relativ zu anderen Verfahren hohe Qualität der Strahlentherapie weiter zu verbessern. Doch bleibt die Zielvolumendefinition und -anpassung während des Behandlungsverlaufs eine handwerkliche ärztliche Kunst, die auf klinischer Erfahrung basiert, durch Aus- und Weiterbildung vermittelt und durch klinikinterne Organisation unterstützt werden muss, wie zum Beispiel durch Spezialisierung.

Jürgen Dunst, Kiel

Interessenkonflikt J. Dunst gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Boero IJ, Paravati AJ, Xu B et al (2016) Importance of radiation oncologist experience among patients with head-and-neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy. *J Clin Oncol* 34:684–690
2. Eisbruch A, Harris J, Garden AS et al (2010) Multiinstitutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:1333–1338
3. Kam MK, Leung SF, Zee B et al (2007) Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 25:4873–4879
4. Kim S (2016) Head and neck radiation oncology: is busier better? *J Clin Oncol* 34:653–654
5. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al (2011) PARSPORT Trial Management Group: Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12:127–136
6. Peters LJ, O’Sullivan B, Giralot J et al (2010) Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of ad-

- vanced head and neck cancer: Results from TROG 02.02. *J Clin Oncol* 28:2996–3001
7. Wuthrick EJ, Zhang Q, Machtay M et al (2015) Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol* 33:156–164

EGFR-Inhibition bei NSCLC-Tumorzelllinien

Einfluss auf Zellzyklus und Tumorkontrolle

Udo S. Gaip¹

Online publiziert: 11. Mai 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Fragestellung und Hintergrund. Die nach der Bindung des EGF (epidermal growth factor) an den EGF-Rezeptor (EGFR) ausgelösten Signalkaskaden spielen bei vielen Tumorentitäten sowohl bei der Entwicklung und dem Fortschreiten eines Tumors als auch bei der Bildung von Metastasen eine große Rolle. Kombinationen aus Radio(chemo)therapie mit Blockierung des EGFR durch Antikörper oder Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) erscheinen somit klinisch sinnvoll, um sowohl die lokale Tumorkontrolle zu verbessern, als auch systemische Antitumorreaktionen auszulösen und das Gesamtüberleben zu verbessern. Die Studienlage hierzu ist allerdings unübersichtlich, da z. B. beim Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (HNSCC) einerseits über erhöhtes Gesamtüberleben und andererseits über erniedrigte lokale Kontrolle berichtet wird [1, 2]. Des Weiteren fehlen für das NSCLC klinische Mitteilungen zur Frage, ob eine EGFR-Hemmung zur Radiosensitivierung beiträgt. Aktuell läuft eine Studie, welche insbesondere aufklären soll, ob EGFR-Inhibitoren bei Patienten wirken, die relevante EGFR-Mutationen aufweisen [3]. Es ist also von großem Interesse, weitere präklinische Daten zur Wirkungsweise von EGFR-Inhibitoren in Kombination mit der Bestrahlung (RT) in der Hand zu haben. Die vorliegende präklinische Arbeit untersucht nun erstmals, wie eine Hemmung des EGFR auf

den durch RT induzierten Zellzyklusarrest von NSCLC-Tumorzellen Einfluss nimmt.

Material und Methodik. Als Modellsystem wurden die NSCLC-Zelllinien A594 und H1299 gewählt. Beide exprimieren den Wildtyp-EGFR, jedoch liegt nur bei den A594-Zellen auch ein Wildtyp-Status des Tumorsuppressorproteins p53 vor. Als Read-out-System wurden Proliferations-, Zellzyklus- und Westernblot-Analysen insbesondere für die Proteine p53 und p21, Koloniebildungsassays sowie ein ektopes xenogenes Mausmodell gewählt. Zur EGFR-Hemmung wurden Erlotinib (TKI), BIBX1382BS (TKI), und Cetuximab (chimärer monoklonaler Antikörper gegen EGFR) eingesetzt.

Ergebnisse. Die EGFR-Hemmung resultierte – unabhängig vom p53-Status der Tumorzellen – in einer leicht verminderten Tumorzellproliferation, wobei hier Erlotinib effektiver war als BIBX1382BS. Interessanterweise wurde eine Assoziation zwischen der Proliferationshemmung und der Zellakkumulation in der G1-Phase des Zellzyklus beobachtet. Die EGFR-Hemmung mit Erlotinib erhöhte den mit 6 Gy induzierten G1-Arrest insbesondere in den A594-Zellen vom p53-Wildtyp. Für H1299-Zellen wurde kein permanenter G1-Arrest beobachtet, weder nach alleiniger RT noch nach Kombination der RT mit TKI. Die Abhängigkeit vom p53-Status wurde an weiteren Zelllinien bestätigt. Des Weiteren war p21, ein Inhibitor zyklinabhängiger Kinasen, welcher wesentlich für die Kontrolle des Zellzyklus ist, für den RT- und TKI-induzierten G1-Arrest notwendig. Ein wesentlicher Unterschied von RT- im Vergleich zu TKI-induziertem G1-Arrest ist allerdings, dass nur der durch RT induzierte permanent ist und durch eine vorherige EGFR-Hemmung verstärkt werden kann. Bei der Frage, ob der induzierte G1-Arrest Auswirkungen auf die Koloniebildung

Originalpublikation Kriegs M, Gurtner K, Brammer I et al (2016) Radiosensitization of NSCLC cells by EGFR inhibition is the result of an enhanced p53-dependent G1 arrest. *Radiother Oncol* 115:120–127

✉ Prof. Dr. rer. nat. habil. Udo S. Gaip
udo.gaip@uk-erlangen.de

¹ Strahlenklinik, Strahlenimmunbiologie, Universitätsklinikum Erlangen, Universitätsstraße 27, 91054 Erlangen, Deutschland

der Tumorzellen hat, fand wiederum nur beim p53-Wildtyp eine Radiosensitivierung der Tumorzellen durch Erlotinib statt. Wurden die p53-Wildtyp-Zellen allerdings nochmals stimuliert, konnte keine Radiosensitivierung mehr festgestellt werden. Somit ist die TKI-induzierte Radiosensitivierung offenbar insbesondere auf den verstärkten permanenten G1-Arrest der Tumorzellen zurückzuführen. Am xenogenen Mausmodell mit A549-Tumoren vom p53-Wildtyp wurde in vivo untersucht, ob eine Hemmung des EGFR ebenfalls das Tumorwachstum verzögert. Hierbei war auch Erlotinib am effektivsten; BIBX1382BS und Cetuximab verzögerten das Tumorwachstum nur schwach. Eine fraktionierte Tumorbestrahlung induzierte eine signifikante Tumorstadiumsverzögerung, eine Radiosensitivierung wurde allerdings bei keinem der untersuchten EGFR-Hemmer beobachtet.

Schlussfolgerung der Autoren. Die Radiosensitivität von NSCLC-Tumorzellen kann durch EGFR-Hemmung, insbesondere mit Erlotinib, in vitro durch Induktion eines permanenten G1-Zellzyklusarrests erhöht werden. Dies ist abhängig von intaktem p53 und p21. In vivo scheint allerdings eine Restimulation der Tumorzellen und eine damit einhergehende Auflösung des Zellzyklusarrests der Grund zu sein, dass durch EGFR-Hemmung keine Radiosensitivierung stattfand, zumindest nicht im gewählten immundefizienten Mausmodell.

Kommentar

Dass vor allem multimodale Tumorthera­piekonzepte zur Optimierung der Therapieer­gebnisse führen, ist in den letzten Jahren immer deutlicher geworden. Allerdings bedarf es dafür sorgfältiger präklinischer Analysen, um die besten Kombinationen aus RT, Chemotherapie, Immunotherapie und zielgerichteter Therapie sowie deren zeitliche Abfolge herauszufinden [4]. Erst kürzlich wurde gezeigt, dass bei Patienten mit NSCLC, die mit EGFR-TKIs behandelt wurden, eine Korrelation zwischen mutiertem EGFR und PD-L1-Expression vorliegt. PD-L1 ist der Ligand für den Immuncheck­point-Rezeptor PD-1 (programmed death 1; [5]).

Die vorliegende sorgfältige präklinische Arbeit zeigt überzeugend, dass interagierende Effekte einer EGFR-Hemmung mit ionisierender Strahlung vielschichtig sind und auf mehreren Ebenen stattfinden. Einerseits sind es die lokalen Effekte, welche den DNA-Schaden und den damit einhergehenden Arrest im Zellzyklus betreffen, andererseits aber auch systemische Effekte. Diese könnten in vivo beispielsweise durch entzündliche Mediatoren des Tumormikromilieus ausgelöst werden [6] aber auch – wie in der Arbeit gezeigt – durch Auflösung des Zellzyklusarrests durch Restimulation. Obwohl in vitro eine Hemmung

des EGFR zur Strahlensensibilisierung infolge der Induktion eines permanenten G1-Zellzyklusarrests beiträgt, ist in vivo kein signifikanter Effekt dieser Kombination auf das Wachstum von xenogenen Tumoren festzustellen. Dies kann neben einer Restimulation der Tumorzellen auch darauf zurückzuführen sein, dass kein funktionelles adaptives Immunstem im gewählten Mausmodell vorhanden ist. Eine Hemmung des EGFR löst tatsächlich auch immunologische Effektormechanismen aus [7].

Die Autoren zeigten weiter mechanistisch, dass bei NSCLC-Zellen keine Apoptose durch Einzel- oder Kombinationsbehandlung ausgelöst wird, zumindest noch nicht am ersten Tag nach der Behandlung. Neben der Abhängigkeit der Induktion des permanenten G1-Arrests vom p53-Status könnte auch weiterfolgend eine Induktion von Seneszenz vorliegen. Diese kann ebenfalls, abhängig von p53, in der Folge wieder aufgehoben werden und die Tumorzellen weiter proliferieren lassen [8]. Somit gilt es, in zukünftigen Studien herauszufinden, welche Formen des Zelltodes durch Kombinationen aus EGFR-Hemmung und RT induzierbar sind, einschließlich Seneszenz, Autophagie und Nekrose [9].

Auch werfen die Versuche die wichtige Frage auf, warum gerade Erlotinib bei dem gewählten Modellsystem sowohl in vitro als auch in vivo am effektivsten ist. TKI ist eben nicht gleich TKI und löst andere Wirkungsmechanismen aus als z. B. eine Antikörpertherapie mit Cetuximab. Dies zeigt einmal mehr, dass mehrere präklinische Modellsysteme mit detaillierten mechanistischen Untersuchungen notwendig sind, um die für die Klinik basalen Fragen zu beantworten.

Fazit

Es werden dringend weitere präklinische Arbeiten wie die hier vorliegende benötigt, um die multimodalen Konzepte zur Therapie des NSCLC weiter zu verbessern. Insbesondere scheint die Kombinationen aus RT, EGFR-Hemmung und Immunotherapie sinnvoll zu sein, um den vorteilhaften, durch Strahlung und EGFR-Hemmung verursachten Tumorzellarrest in G1 weiter aufrecht zu erhalten und nicht durch das vorherrschende Tumormikromilieu wieder zu verlieren.

Udo S. Gaipl, Erlangen

Interessenkonflikt U.S. Gaipl gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11(1):21–28. doi:10.1016/s1470-2045(09)70311-0
2. Giralt J, Trigo J, Nuyts S, Ozsahin M, Skladowski K, Hatoum G, Daisne JF, Yunes Ancona AC, Cmelak A, Mesia R, Zhang A, Oliner KS, VanderWalde A (2015) Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16(2):221–232. doi:10.1016/s1470-2045(14)71200-8
3. Hotta K, Sasaki J, Saeki S, Takigawa N, Katsui K, Takayama K, Nogami N, Shioyama Y, Bessho A, Kishimoto J, Tanimoto M, Kikura K, Ichinose Y (2015) Gefitinib combined with standard Chemoradiotherapy in EGFR-mutant locally advanced non-small-cell lung cancer: the LOGIK0902/OLCSG0905 intergroup study protocol. *Clin Lung Cancer*. doi:10.1016/j.clc.2015.08.004
4. Rodel F, Frey B, Multhoff G, Gaipl U (2015) Contribution of the immune system to bystander and non-targeted effects of ionizing radiation. *Cancer Lett* 356(1):105–113. doi:10.1016/j.canlet.2013.09.015
5. Tang Y, Fang W, Zhang Y, Hong S, Kang S, Yan Y, Chen N, Zhan J, He X, Qin T, Li G, Tang W, Peng P, Zhang L (2015) The association between PD-L1 and EGFR status and the prognostic value of PD-L1 in advanced non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs. *Oncotarget* 6(16):14209–14219
6. Cruz SM, Balkwill FR (2015) Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol* 12(10):584–596. doi:10.1038/nrclinonc.2015.105
7. Troiani T, Zappavigna S, Martinelli E, Addeo SR, Stiuso P, Ciardiello F, Caraglia M (2013) Optimizing treatment of metastatic colorectal cancer patients with anti-EGFR antibodies: overcoming the mechanisms of cancer cell resistance. *Expert Opin Biol Ther* 13(2):241–255. doi:10.1517/14712598.2012.756469
8. Jones KR, Elmore LW, Jackson-Cook C, Demasters G, Povirk LF, Holt SE, Gewirtz DA (2005) p53-Dependent accelerated senescence induced by ionizing radiation in breast tumour cells. *Int J Radiat Biol* 81(6):445–458
9. Lauber K, Ernst A, Orth M, Herrmann M, Belka C (2012) Dying cell clearance and its impact on the outcome of tumor radiotherapy. *Front Oncol* 2:116. doi:10.3389/fonc.2012.00116

Alleinige IF-RT bleibt Goldstandard beim nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphom im Stadium IA

Karoline Pilz¹ · Christina Jentsch¹ · Mechthild Krause¹

Online publiziert: 18. Mai 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Zielsetzung. Eine optimale Therapie des nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphoms (NLPHL) ist im Stadium IA bisher nicht ausreichend definiert. Aus diesem Grund wurde eine Datenanalyse in der Datenbank der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe durchgeführt.

Patienten und Methoden. Es wurden die Langzeitergebnisse von 256 Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA untersucht. Diese hatten – analog zu den klinischen Studienprotokollen der Deutschen Hodgkin Studiengruppe von 1988 bis 2009 – entweder eine multimodale Therapie („combined modality treatment“, CMT; $n = 72$), eine „Extended-field“-Strahlentherapie (EF-RT; $n = 49$), eine „Involved-field“-Strahlentherapie (IF-RT; $n = 108$) oder Rituximab allein in der Standarddosierung von 375 mg/m² für 4 Wochen ($n = 27$) erhalten.

Ergebnisse. Das mediane Lebensalter zum Zeitpunkt der NLPHL-Diagnose war 39 Jahre (Spanne 16–75 Jahre). Die meisten Patienten waren männlich (76 %). Das Gesamtpatientenkollektiv hatte ein medianes Follow-up von 91 Monaten (CMT: 95 Monate; EF-RT: 110 Monate; IF-RT: 87 Monate; Rituximab: 49 Monate). Nach 8 Jahren betrug das

progressionsfreie Überleben (PFS) 88,5 % und das Gesamtüberleben (OS) 98,6 % im CMT-Arm, jeweils 84,3 % und 95,7 % im EF-RT-Arm sowie 91,9 % und 99,0 % im IF-RT-Arm. Die Patienten des Rituximab-Arms zeigten im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren ein PFS von 81,0 % und ein OS von 100 %. Ein Zweitmalignom wurde während der Nachbeobachtung bei 17/256 Patienten (6,6 %) diagnostiziert. Insgesamt traten 12 Todesfälle auf, wobei nur ein Patient wegen des NLPHL verstarb.

Schlussfolgerung der Autoren. Die Tumorkontrolle war nach CMT, EF-RT und IF-RT nahezu gleich. Aus diesem Grund sollte die IF-RT, welche das geringste Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen birgt, als Goldstandard für die Therapie von Patienten mit einem NLPHL im Stadium IA gelten. Die alleinige Therapie mit Rituximab ist mit einem höheren Rezidivrisiko in diesem Patientenkollektiv belastet.

Kommentar

Das lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom (LPHL) unterscheidet sich hinsichtlich der Histopathologie und dem klinischen Verlauf grundsätzlich vom klassischen Hodgkin-Lymphom [1, 2]. Histologisch ist zwischen dem nodulären und dem diffusen Subtyp zu unterscheiden [3]. Das LPHL weist im Vergleich zum klassischen Hodgkin-Lymphom ein deutlich weniger aggressives Tumorwachstum auf. Über alle Tumorstadien hinweg kann durch die Therapie bei durchschnittlich 95 % der Patienten eine komplette Remission erreicht werden; in fortgeschrittenen Stadien und frühen Stadien mit Risikofaktoren sind die Überlebenschancen und die Rezidivfreiheit deutlich schlechter [1, 4, 5]. Daher sollten fortgeschrittene Stadien nach den klas-

Originalpublikation Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M et al (2015) Long-term course of patients with stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: A report from the german Hodgkin study group. *J Clin Oncol* 33:2857–2862

✉ Prof. Dr. Mechthild Krause
mechthild.krause@uniklinikum-dresden.de

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Deutschland

sischen Hodgkin-Lymphom-Protokollen behandelt werden [1, 4].

Die Patienten mit einem LPHL im frühen Stadium ohne Risikofaktoren haben eine exzellente Langzeitprognose [1]. Die Therapie war lange nicht klar definiert und beinhaltete eine alleinige RT, multimodale Therapien aus RT und ChT (Chemotherapie) sowie monoklonale Antikörper (Rituximab; [6–8]). Heute hat sich im Stadium IA (NLPHL IA) die alleinige RT als Standardtherapie etabliert [9]. Wegen der hohen Heilungsraten der Patienten und dem damit verbundenen hohen Gesamtüberleben steht derzeit die Reduktion der Langzeittoxizität der Therapie im Vordergrund. Die IF-RT mit reduzierter Feldgröße gilt laut der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) und dem National Comprehensive Cancer Network als Goldstandard [8, 10, 11].

Das NLPHL ist mit 5 % aller Hodgkin-Lymphome eine extrem seltene Erkrankung, an der deutschlandweit lediglich 100 Patienten im Jahr erkranken [1]. Diese geringen Fallzahlen erschweren es, große Patientenkohorten in einem engen Zeitraum zu untersuchen. Dementsprechend existieren auch nur wenige Studien, die das Therapieansprechen und die prognostischen Faktoren des NLPHL untersuchen [1, 2, 4, 10, 12]. Die vorliegende Datenanalyse von Eichenauer et al. ist deshalb besonders wertvoll und mit 256 Patienten die größte retrospektive Analyse von Langzeitergebnissen bei NLPHL im Stadium IA überhaupt. Bezüglich des OS und PFS zeigte sich kein signifikanter Unterschied, ob nun mit einer CMT, IF-RT oder EF-RT behandelt worden war [13]. Dies stimmt mit früheren kleineren retrospektiven Untersuchungen überein [8, 14].

Die Rekrutierung der 256 Patienten für die vorliegende Analyse erstreckte sich über 21 Jahre, in denen unterschiedliche Therapieschemata angewandt wurden, insbesondere bei der Radiochemotherapie (RCT). Unterschiedliche ChT-Schemata sind deshalb durchaus verständlich, lassen aber naturgemäß bei der kleinen Fallzahl keine Aussage darüber zu, ob nicht ggf. eines der angewandten Schemata den anderen überlegen gewesen sein könnte. Allerdings lassen sich die erreichten 92 % für das PFS nach 8 Jahren und die 99 % OS im chemotherapiefreien IF-Arm nicht mehr verbessern. Eine weitere Therapieoptimierung ist ohnehin viel eher in einer Reduktion der Toxizität als in einer Therapieeskalation zu sehen.

Allerdings unterschied sich das rezidivfreie Intervall deutlich in den einzelnen Therapiearmen. Insgesamt entwickelten 34 der 256 Patienten ein Rezidiv. Im Median betrug die Zeit der lokalen Kontrolle nach CMT 55 Monate, nach EF-RT 74 Monate, nach IF-RT 42 Monate und nach alleiniger Rituximab-Therapie 10 Monate. Dabei lagen die Lokalrezidive nach alleiniger Rituximab-Therapie fast immer im primär befallenen Bereich, während nach RT die Rezidive seltener lokal, sondern fast immer distant auf-

traten. Dies lässt vermuten, dass die alleinige Rituximab-Therapie keine komplette und dauerhafte lokale Remission erreichen kann.

Neben den Daten für OS und PFS wurde in der vorliegenden Auswertung besonderer Wert auf das Ausmaß therapieassoziierter Spätfolgen gelegt. In vorausgegangen Publikationen wurde bereits gezeigt, dass diese Spätfolgen hauptverantwortlich für die Letalität von Patienten mit NLPHL im Stadium IA sind, insbesondere kardiale Toxizitäten und Sekundärmalignome [15]. In der vorliegenden Analyse betrug das Risiko für Zweitmalignome nach CMT 11,1 %, nach EF-RT 6,1 %, nach IF-RT 3,7 % und nach Rituximab allein 7,4 %. Ein statistischer Vergleich erübrigt sich aufgrund der kleinen Fallzahlen und unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiten. Jedoch beeindruckt die niedrige Rate an Zweittumoren nach IF-RT. Sie stimmt mit Beobachtungen der kanadischen Studiengruppe überein, die eine deutliche Risikoreduktion beim Übergang von EF- auf IF-RT in Kombination mit ChT beobachtet hat [16, 17].

Fazit

Die vorliegende Langzeitbeobachtung der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe zeigt, dass die alleinige IF-RT (30 Gy), verglichen mit CMT oder EF-RT, ähnlich effektiv bei allerdings geringerer Toxizität ist. Sie ist damit zu Recht der Goldstandard für die Therapie des NLPHL.

Interessenkonflikt K. Pilz, C. Jentsch und M. Krause geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Diehl V, Sextro M, Franklin J et al (1999) Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 17:776–783
2. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K et al (2000) European task force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 96:1889–1899
3. Nogová L, Reineke T, Brillant C et al (2008) Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 26:434–439. doi:10.1200/JCO.2007.11.8869
4. Pappa VI, Norton AJ, Gupta RK et al (1995) Nodular type of lymphocyte predominant Hodgkin's disease. A clinical study of 50 cases. *Ann Oncol* 6:559–565
5. Trudel MA, Krikorian JG, Neiman RS (1987) Lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A clinicopathologic reassessment. *Cancer* 59:99–106
6. Rehwald U, Schulz H, Reiser M et al (2003) Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituxi-

- mab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 101:420–424. doi:10.1182/blood.V101.2.420
7. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM et al (2003) Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 101:4285–4289. doi:10.1182/blood-2002-08-2644
 8. Nogová L, Reineke T, Eich HT et al (2005) 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* 16:1683–1687. doi:10.1093/annonc/mdi323
 9. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ et al (2012) Hodgkin lymphoma, version 2.2012 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw* 10:589–597
 10. Wilder RB, Schlembach PJ, Jones D et al (2002) European organization for research and treatment of cancer and Groupe d'étude des Lymphomes de l'Adulte very favorable and favorable, lymphocyte-predominant Hodgkin disease. *Cancer* 94:1731–1738
 11. Wirth A, Yuen K, Barton M et al (2005) Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer* 104:1221–1229. doi:10.1002/cncr.21303
 12. Nicholas DS, Harris S, Wright DH (1990) Lymphocyte predominance Hodgkin's disease – an immunohistochemical study. *Histopathology* 16:157–165
 13. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M et al (2015) Long-term course of patients with stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: A report from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol* 33:2857–2862. doi:10.1200/JCO.2014.60.4363
 14. Schlembach PJ, Wilder RB, Jones D et al (2002) Radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *Cancer J* 8:377–383
 15. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH (1991) Long-term toxicity of early stages of Hodgkin's disease therapy: the EORTC experience. EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Oncol* 2(Suppl 2):77–82
 16. Koh E-S, Tran TH, Heydarian M et al (2007) A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. *Radiat Oncol* 2:13 doi:10.1186/1748-717X-2-13
 17. Hodgson DC, Koh E-S, Tran TH et al (2007) Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer* 110:2576–2586. doi:10.1002/cncr.23081