

Zusammenfassung

Die Rolle der Strahlentherapie hat bei der Behandlung des Morbus Hodgkin (MH) wie der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) in den letzten Jahrzehnten einen erheblichen Wandel erfahren. Die klinische Beobachtung der überwiegend unizentrischen Entstehung mit kontinuierlicher Ausbreitung und subklinischem Befall angrenzender Lymphknotenregionen hat zur Einführung der Großfeldtechnik bis hin zur „total nodalen Bestrahlung“ (TNI) bzw. „total lymphatischen Bestrahlung“ (TLI) geführt. Die Einführung der Polychemotherapie führte zur weiteren Verbesserung der Heilungsraten, jedoch auch zu Überlegungen im Hinblick auf einen stadien- und risikoadaptierten Einsatz beider Verfahren. So erfolgt heute bei Kombination der Strahlen- und Chemotherapie eine Reduktion der Bestrahlungsvolumina auf die makroskopisch befallenen Regionen in Form der „involved field irradiation“ (IFI).

Schlüsselwörter

Morbus Hodgkin – Non-Hodgkin – Strahlentherapie – Großfeldtechnik

Strahlentherapie der Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome

Indikationen, Techniken und Ergebnisse

Rita Engenhardt-Cabillic¹, J. Debus² und M. Wannemacher²

¹ Abteilung Strahlentherapie, Medizinisches Zentrum für Radiologie, Philipps-Universität Marburg

² Abteilung Klinische Radiologie/Strahlentherapie, Radiologische Universitätsklinik Heidelberg

Morbus Hodgkin

Seit der Erstbeschreibung der Heilbarkeit des Morbus Hodgkin (MH) durch eine definitive Radiotherapie hat sich die Prognose der Erkrankung außerordentlich verbessert. Durch die hohe Strahlenempfindlichkeit des Hodgkin-Lymphoms (HL) konnte bereits nach Einführung der Kilovoltstrahlentherapie in den 20er Jahren die potentielle Heilbarkeit einer zuvor tödlich verlaufenden Erkrankung mit Zehnjahresüberlebensraten von über 20% nachgewiesen werden. Der entscheidende Durchbruch in der Strahlentherapie erfolgte durch die der natürlichen Ausbreitung der Erkrankung angepaßten, systematischen, großvolumigen Bestrahlung auch der angrenzenden klinisch nicht befallenen Lymphknotenregionen sowie durch die Einführung der Megavoltstrahlentherapie und die Kenntnis der exakten Dosis-Wirkungs-Beziehung [5, 6, 18, 19]. Diese Entwicklungen haben heute den MH in den frühen und mittleren Stadien mit Zehnjahresüberlebensraten von 90 bzw. 80%, bei rezidivfreiem Überleben von ca 80 bzw. 70% zu einer heilbaren Krankheit werden lassen (Tabelle 1).

Im Rahmen der Studienkonzepte der Deutschen und Europäischen

Hodgkin-Lymphom-Studiengruppen (DHSG; EORTC) wird der Stand der Strahlentherapie dargestellt.

Therapierelevante Stadienerfassung

Als Behandlungsmodalität stehen grundsätzlich die Strahlentherapie und die Polychemotherapie zur Verfügung. Die Wahl einer dieser Modalitäten bzw. ihre Kombination erfolgt anhand prognoserelevanter Stadienerfassung.

In klinischen und pathologischen Stadien I und II ohne Risikofaktoren werden durch die alleinige Strahlentherapie in über 95% der Fälle komplette Remissionen und in 90 bzw. 80% der Fälle ein rezidivfreies 10 Jahresüberleben erreicht. Diese guten Resultate erfordern einen hohen Qualitätsstandard der Strahlentherapie [24]. Auch ist ein Höchstmaß an diagnostischer Zuverlässigkeit für die Stadieneinteilung sowie eine sichere Abgrenzung der makroskopisch involvierten Regionen Voraussetzung.

Die Diagnose des Milzbefalls ist gegenwärtig nur durch die diagnostische Laparotomie mit Splenektomie zu sichern. Die diagnostische Laparotomie mit Splenektomie war in den HD 4–6-Studien obligat durchgeführt worden. Die Ergebnisse zeigten in 23% einen abdominalen Befall, der primär nicht nachweisbar war (up-grade staging) [30]. Da die Staginglaparotomie mit einer hohen

Priv.-Doz. Dr. R. Engenhardt-Cabillic, Abteilung Strahlentherapie, Medizinisches Zentrum für Radiologie der Universität, Baldingerstraße, D-35 033 Marburg

Radiologe (1997) 37: 81–88
© Springer-Verlag 1997

Radiotherapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. Indications, techniques, and results

R. Engenhart-Cabillic, J. Debus and M. Wannemacher

Summary

The role of radiotherapy in the treatment of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has changed considerably in the last few decades. Clinical observation of mainly unicentric pathogenesis with continuous expansion and subclinical involvement of adjoining regions of lymph nodes has resulted in the introduction of a large-field technique with total nodal irradiation (TNI) or total lymphatic irradiation (TLI). The introduction of polychemotherapy has led to further improvement in the cure rate and in considerations concerning using both methods and adapting them to the stage and risk. Today the combination of radiation and chemotherapy leads to a reduction in the amount of radiation required in the affected regions (involved field irradiation = IFI).

Key words

Hodgkin's disease – non-Hodgkin's disease – Radiotherapy – Large-field technique

Morbidität, insbesondere postoperative Komplikation von 10–20 % und einer Letalität von 0,5–3 % behaftet ist, war der therapeutische Gewinn zu klären.

Die EORTC untersuchte, ob die operative Milzentfernung mit pathologischem Staging der Milzbestrahlung und klinischem Staging gleichwertig bzgl. des rezidivfreien Überlebens wie auch des Gesamtüberlebens

Tabelle 1
Verbesserung der Überlebensraten durch strahlentherapeutische Techniken und Methoden beim MH (Fünfjahresüberlebensrate)

Therapieform	Fünfjahresüberlebensrate [%]
Ohne Therapie	5–7
Kilovoltära 1955	30–35
Megavoltära 1970	65–70
Methodische Verbesserung 1985	85–90

ist. Die Stratifikation erfolgte nach klinischem Staging mit Strahlentherapie der Paraaortal- und Milzregion vs. Staginglaparotomie, gefolgt von Paraaortalbestrahlung. Die Ergebnisse zeigten eine gleichwertige Effizienz beider Verfahren. In der H6 Folgestudie war das rezidivfreie Überleben (78 vs. 83 %) als auch das Gesamtüberleben (93 vs. 89 %) nicht unterschiedlich, was die Entscheidung begründet, auf die obligate Durchführung der diagnostischen Laparotomie zu verzichten [5].

Ein wichtiges Argument für die Einführung der Chemotherapie in die frühen Stadien war, daß auf die Staginglaparotomie verzichtet werden könne. In 2 randomisierten Studien wurde untersucht, ob in den frühen Stadien die definitive Chemotherapie der Strahlentherapie überlegen ist. Longo et al. [22] randomisierten Patienten der Stadien IB bis IIIA in alleinige Strahlentherapie vs. Polychemotherapie. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,5 Jahren betrug die rezidivfreie Zehnjahresüberlebensrate 67 vs. 82 % zu Gunsten der Chemotherapiegruppe. Das Gesamtüberleben war mit 85 vs. 90 % statistisch nicht signifikant verschieden. Lediglich im Stadium IIIA mit massivem Mediastinalbefall, mehr als 4 befallenen Lymphknotenregionen, jüngerem Alter und BSG > 20 mm war ein Vorteil zugunsten der Chemotherapie nachweisbar [22]. Die Ergebnisse der Studie von Biti et al. ergab vergleichbare rezidivfreie Überlebensraten mit 76 vs. 64 %. Demgegenüber war das Gesamtüberleben mit 93 % vs. 56 % in

der Strahlentherapiegruppe signifikant besser [1]. Der Überlebensvorteil war in erster Linie von der besseren Heilungschance im Rezidivfall bestimmt, da eine nicht unwesentliche Anzahl von Patienten in der Rezidivsituation eine Resistenz gegen chemotherapeutische Substanzen aufwies. Dies gilt als ein wesentliches Argument für die definitive Strahlentherapie in den frühen Stadien und ist von mehreren randomisierten Studien belegt [22, 32]. Damit stellt die Strahlentherapie in den frühen Stadien des MH ohne Risikofaktoren die Therapie der ersten Wahl dar, was allgemein anerkannt ist.

Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko, welche der intermediären Prognosegruppe zuzuordnen sind, werden hauptsächlich einer Kombination von Strahlen- und Chemotherapie zugeführt. Neben dem Krankheitsstadium lassen sich nach der DHSG- und EORTC-Lymphomgruppe ungünstige prognostische Faktoren auf das Alter, mediastinaler Bulk, extranodale Manifestation, mehrere befallene Lymphknotenstationen, Kombination von erhöhter BSG und allgemeinen Symptomen beschränken [30, 32].

Patienten in den fortgeschrittenen Stadien bedürfen einer primären intensiven Polychemotherapie. Bei der Subgruppe mit verzögerter Tumorrückbildung bzw. massivem Bulk ist durch die konsolidierende Strahlentherapie das lokale Rezidivrisiko deutlich zu senken [3, 30]. Ob die Strahlentherapie bei kompletter Remission einen zusätzlichen Gewinn ergibt, ist bisher nicht geklärt.

Bestrahlungstechnik bei Lymphompatienten

Aufgrund der Mitbestrahlung anatomisch und funktionell benachbarter, krankheitsgefährdeter Lymphknotenareale wird die Großfeldtechnik in fugenloser Verbindung entsprechend dem topographischen Verlauf des lymphatischen Systems durchgeführt und erlaubt die Ausweitung auf nicht-lymphatische Organe. Die Großfeldtherapie bei Lymphompatienten erfolgt über ventrodorsal opponierende Felder unter Verwen-

Definition der Zielvolumina

- „Extended field“ (EF): Strahlenbehandlung der von Lymphomen befallenen Region und der benachbarten Regionen. Beim MH wird in Abhängigkeit vom Befallsmuster beim „EF“ die supradiaphragmalen Lymphknotenregionen mit dem sogenannten Mantelfeld, welches bei hochzervikalem Befall ergänzt wird, durch den Waldeyer-Rachenring bestrahlt. Die infradiaphragmalen Lymphknoten werden mit dem Paraaortalfeld mit Milzstiel erfaßt (Abb.2). Bei klinischem Staging muß die Milz in das Zielvolumen einbezogen werden. Eine Ausnahme stellt der alleinige hochzervikale Befall dar. Hier ist eine alleinige Bestrahlung der supradiaphragmalen Lymphknotenregionen in Form des Mantelfeldes unter Einbeziehung des Waldeyer-Rachenringes ausreichend.

Bei infradiaphragmalem Befall erfolgt die Bestrahlung im umgekehrten Y-Feld mit Milzstiel (Abb.2) und/oder Milz und anschließender Radiotherapie der mediastinalen, hilären, infra- und supraklavikulären Lymphknotenregionen im sog. T-Feld. Der alleinige inguinale Befall stellt eine Ausnahme dar; hier ist die Ausdehnung auf das umgekehrte Y-Feld ausreichend.

- „Involved field“ (IF): Strahlenbehandlung lediglich der makroskopisch befallenen Areale.

Dosierung

Eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde beim MH in mehreren Analysen gefunden. In der HD-4 Studie der DHSG wurde in den Stadien PS IA-PS IIB zwischen 40 Gy EF und 30 Gy EF unter Aufsättigung der manifesten Areale auf 40 Gy stratifiziert. Bei 98% CR betrug die Fünfjahresgesamtüberlebensrate 95% und das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben 77%. Ein vermehrtes Auftreten von Rezidiven in den dosisreduzierten, subklinischen Arealen war nicht nachweisbar. Die Abb.3 zeigt die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen applizierter Strahl-

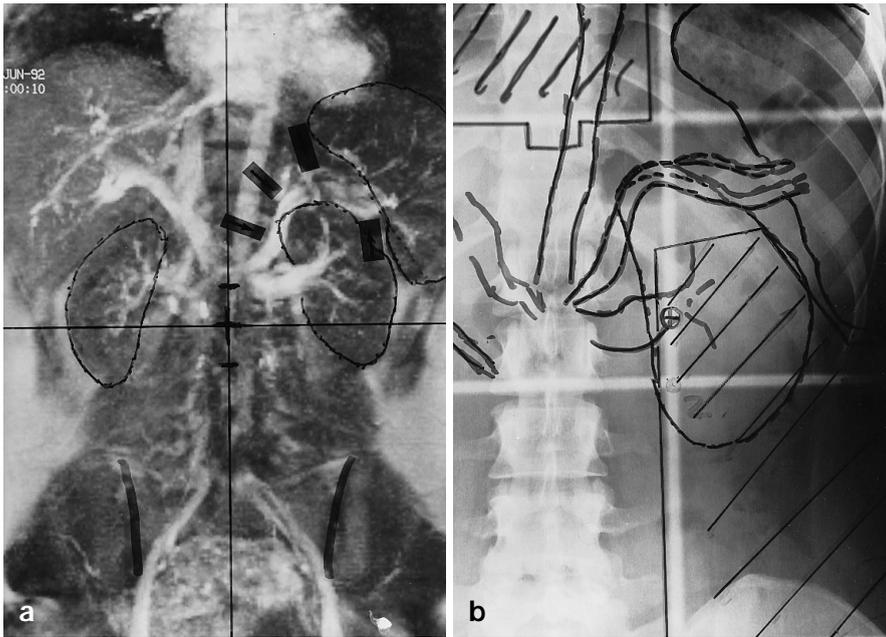


Abb.1. a MRT in koronarer Schnittführung in Bestrahlungsposition. Exzellente Abgrenzung von Milz, Milzstiel, paraaortaler Lymphknotenregion und Nieren. b Durch Superposition der Organstrukturen in das Simulatorbild ergibt sich das individuell optimierte Bestrahlungsfeld

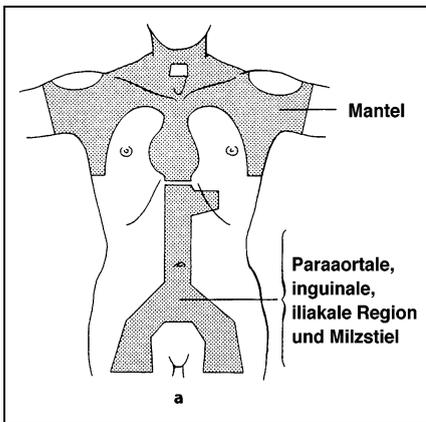


Abb.2. Schematische Darstellung der Kaplan-Großfeldtechnik nach Staginglaparotomie. Mantelfeld und umgekehrtes Ypsilon mit Milzstiel

dung individuell angepaßter Abschirmblöcke (Satellitenblenden) zur Schonung gesunder angrenzender Gewebe.

Die Definition der Satellitenblenden orientiert sich bei der Mantelfeldbestrahlung am Simulatorröntgenbild unter Beachtung der in den Schnittbildverfahren (CT, MRT) nachgewiesenen Ausdehnung der Lymphome. Die Felddefinition infradiaphragmaler Großfelder erfordert neben einem vollständigen Einschluß

der retroperitonealen Lymphknoten und des Milzstiels bzw. der Milz eine größtmögliche Schonung der strahlensensiblen Nachbarorgane wie z. B. der Nieren. Aufgrund der großen Variabilität von Milzform und -größe, der Lage des Milzstiels wie der Variabilität des Gefäß- und Lymphknotenverlaufs gestaltet sich die Festlegung des Zielvolumens der infradiaphragmalen Großfelder schwieriger. Eine vergleichende Analyse der DHSG zeigte die Variationsbreite der Feldbegrenzungen [23]. Durch die Möglichkeit der koronaren Schnittführung der MRT in Kombination mit der MR-Angiographie ebenso wie der Angio-CT stehen neue Methoden zur exakten individuellen Bestrahlungsplanung abdomineller Großfelder zur Verfügung. Die Integration der modernen Schnittbildverfahren und Korrelation in die Simulatorenaufnahmen (Abb.1) erlaubt neben der exakten Erfassung der retroperitonealen Lymphbahnen, der Milz und des Milzstiels auch eine Volumeneinsparung der Nachbarorgane [21].

Die Bestrahlung erfolgt heute mit Linearbeschleunigern von 4–18 MeV Photonenstrahlung in extended oder involved field Technik.

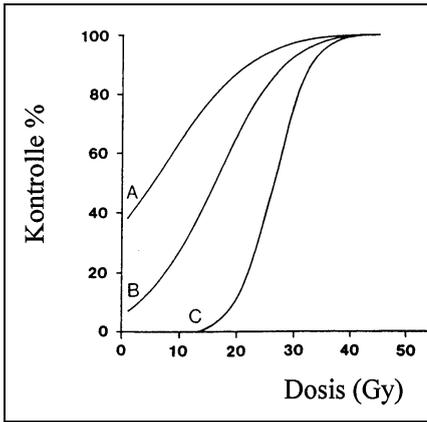


Abb. 3. Krankheitskontrolle in Abhängigkeit von der applizierten Gesamtdosis für subklinische Areale (A), makromorphologisch befallene LK < 5 cm (B) und LK > 5 cm (C) (nach [33])

Tabelle 2
Bestrahlungsdosen für NHL unterschiedlicher Malignität

Malignität	Dosis [Gy]
Niedrige Malignität	
Verdacht auf mikroskopischen Tumor	30
makroskopischer Tumor	40
Hohe Malignität	
Verdacht auf mikroskopischen Tumor	40
makroskopischer Tumor	50

lendosis und Kontrollwahrscheinlichkeit. Bei manifestem Befall wird mit einer Dosis von 37,5 Gy eine Tumorkontrolle von 98 % erzielt. Bei subklinischem Befall reichen 22,1 Gy für eine 90 % Kontrollrate aus [33].

Als Standarddosis wird heute für den manifesten Befall allgemein 40 Gy, für die angrenzenden subklinischen Regionen 30 Gy empfohlen.

Strahlentherapie bei kombinierter Therapiemodalität

Patienten in Frühstadien mit Risikofaktoren haben nach einer alleinigen Strahlenbehandlung ein erhöhtes Rezidivrisiko. Diese Patienten werden deshalb heute einer intermediären Prognosegruppe zugeordnet und kombiniert mittels Radiochemotherapie behandelt.

Bei der Kombination von Chemo- und Strahlentherapie gelten jedoch bezüglich des Bestrahlungsvolumens wie der Bestrahlungsdosis andere Überlegungen als bei der primären Bestrahlung. Da die alleinige Polychemotherapie den okkulten Befall kontrollieren kann, ist zur Reduktion der Akut- und Spättoxizität eine Rücknahme der Zielvolumina bei der Kombinationstherapie angezeigt. Das Zielvolumen schließt häufig lediglich die Bestrahlung der befallenen Lymphknotenareale ein (IF).

Eine der primären Radiotherapie vergleichbare Dosis-Wirkungs-Beziehung existiert für die Kombinationstherapie nicht. In der HD1-Studie zeigte sich, daß nach 4 Zyklen Chemotherapie mit COPP-ABVD bei den mittleren Prognosegruppen kein Dosiseffekt zwischen 20, 30 und 40 Gy bezüglich des Krankheitsfreien- und des Gesamtüberlebens nachzuweisen war [8]. Im Rahmen der laufenden Studien wird die optimale Abstimmung der Strahlen- und Chemotherapie geprüft.

In den fortgeschrittenen Stadien kann die Polychemotherapie CR von über 80 % erzielen. Trotz primär gutem Ansprechen ist jedoch das rezidivfreie Überleben mit knapp 50 % ungünstig. Vorrangiges Ziel in diesen Stadien ist die Verbesserung der Therapieergebnisse durch Intensivierung der Primärtherapie. Patienten mit hohem Rezidivrisiko sollten daher im Anschluß an eine Polychemotherapie einer Bestrahlung der primär befallenen bzw. massiv befallenen Regionen zugeführt werden.

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Das Befallsmuster der NHL ist häufig diskontinuierlich; in rund 60 % entstehen sie nodal und in 40 % der Fälle extranodal bzw. extralymphatisch. Die häufigsten extranodalen Manifestationen finden sich im Magen-Darm-Trakt (30 %), dem HNO-Bereich (30 %), Hoden (5 %) und ZNS (3 %). Von der Histologie abhängig, bleiben sie lange auf das lymphatische System beschränkt, wie cbcc-NHL, oder generalisieren früh bzw. gehen in leukämische Verlaufsformen über.

Da es sich bei den NHL um eine heterogene Gruppe von Tumoren handelt, ist die Therapie nicht einheitlich. Sie ist vielmehr vom histologischen Subtyp, der Lokalisation und dem Krankheitsstadium abhängig. Die Abhandlung erfolgt hier unterteilt in niedrigmaligne, hochmaligne und primär extranodale Lymphome, wobei die Nomenklatur der im deutschen Sprachraum üblichen Kiel-Klassifikation verwendet wurde.

Bestrahlungstechnik

Die Ausdehnung des Zielvolumens ist von der Malignität, dem Ausbreitungsmuster, der Lokalisation wie der Kombination mit einer Chemotherapie abhängig. Bei NHL niedriger Malignität wird in den frühen Stadien zur Erfassung okkulter Areale eine EF-Bestrahlung, eine total nodale Bestrahlung (TNI) bzw. total lymphatische Bestrahlung (TLI) durchgeführt [27]. Bei kombinierter Chemoradiotherapie werden die Volumina meist auf die manifesten Areale beschränkt. Die Tumorvernichtungsdosen bei primärer Bestrahlung sind in Tabelle 2 dargestellt.

Niedrigmaligne NHL: Bestrahlungsindikationen

Die therapeutischen Prinzipien unterscheiden sich bei den niedrigmalignen NHL unterschiedlicher Histologie: Entscheidende Grundlage der Therapieausrichtung und der Langzeitprognose ist das Ausbreitungsstadium, in dem die Erkrankung diagnostiziert und der Patient einer Therapie zugeführt wird.

In den frühen Stadien I und II der niedrigmalignen NHL und mit Einschränkung im Stadium III des cbcc-NHL gilt die primäre Strahlentherapie als Behandlung der ersten Wahl und wird mit kurativem Anspruch durchgeführt. Hier werden Fünfjahresüberlebensdaten von 80–100 % bei rezidivfreier Überlebensrate von 60–70 % erzielt.

Demgegenüber ist die Therapieempfehlung in den fortgeschrittenen Stadien III und IV außerordentlich kontrovers und reicht von weitgehender Zurückhaltung „Wait-and-see“

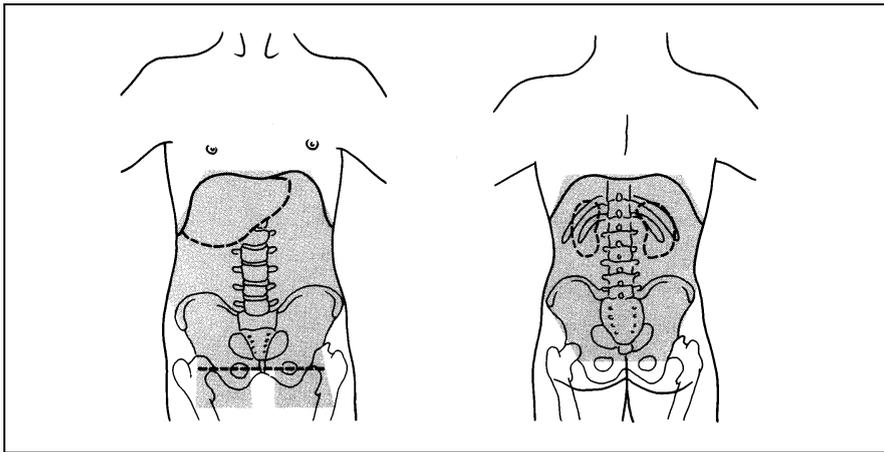


Abb. 4. Schematische Darstellung der Bestrahlungstechnik des abdominellen Bades von ventral und dorsal. Ab 25 Gy wird die Leber, ab 12 Gy werden die Nieren ausgeblotet

Strategien“ bis hin zu aggressivsten Therapieansätzen [25]. Einzelne Studien sprechen für eine mögliche Heilung im Stadium III durch eine totallymphatische Bestrahlung. Dies macht den Stellenwert der Radiotherapie auch bei fortgeschrittenen Stadien deutlich.

Im Rahmen von Studienprotokollen wird die myeloablative Behandlung mit autologer oder Knochenmarkstammzelltransplantation durchgeführt [13, 15]. Hier ist die Ganzkörperbestrahlung häufig als Konditionierungstherapie integriert. Eine Übersicht über diesen Therapieansatz findet sich bei Roncadin et al. [26].

Zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom (cb-cc)

Dieses NHL bildet aus klinischer Sicht eine Einheit, die sich von den übrigen NHL niedriger Malignität durch ihre Behandlung und günstigere Prognose hervorhebt. In der amerikanischen Lymphomklassifikation werden cb-cc-NHL als intermediär-maligne klassifiziert. Das cb-cc-NHL kommt auch in jüngerem Alter vor, wobei das mediane Alter 50 Jahre beträgt. Die cb-cc-NHL wachsen folliculär und teilweise 35% folliculär diffus. Vollständig diffuse cb-cc-NHL sind selten und haben eine schlechte Prognose. In der Regel bleibt das cb-cc-NHL lange auf die Lymphknoten beschränkt und zeigt nur in 20% der Patienten einen ex-

tranodalen Befall. Durch eine Strahlenbehandlung können Frühstadien in ca. 80% geheilt werden. Selbst im Stadium III ohne Risikofaktoren bestehen gute kurative Chancen [16].

Die Strahlenbehandlung erfolgt auch in vermeintlich frühen Stadien als totallymphatische Bestrahlung. Dies bedeutet, daß alle Lymphknotenstationen des Körperstammes, wie das lymphatische Gewebe im Rachen (Waldeyer-Feld) und das mesenteriale lymphatische Gewebe in Form des „abdominellen Bades“ erfaßt werden (Abb. 4).

Zentrozytisches Lymphom, lymphozytisches Lymphom, lymphoblasto-myeloisches Immunozytom

Bei diesen Lymphomtypen wird in den locoregional begrenzten Frühstadien I und II eine EF-Strahlenbehandlung als kurative Maßnahme durchgeführt. Der Wert einer zusätzlichen Chemotherapie ist umstritten. Mehrere ältere Studien konnten in relativ kleinen Patientenkollektiven keinen Vorteil für eine adjuvante Chemotherapie nach Radiotherapie erkennen [27].

Plasmozytom

Das extramedulläre Plasmozytom kann alle Organe befallen. Bei solitärer Läsion und ausgeschlossener systemischer Tumormanifestation besteht die Indikation zur kurativen

Strahlenbehandlung. Hierbei werden häufig 50 Gy appliziert.

Beim multiplen Myelom ist von einer systemisch fortgeschrittenen Erkrankung auszugehen. Die Rolle der Strahlentherapie beschränkt sich auf palliative Maßnahmen, wobei die Bestrahlung von Osteolysen der tragenden Skelettabschnitte im Vordergrund stehen. Bei Bestrahlungsdosen von 30–36 Gy ist die Besserung der Stabilität und eine gute Schmerzremission zu erreichen.

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)

Die CLL ist von einem generalisierten lymphozytischen Lymphom nicht abgrenzbar. Die Therapie der ersten Wahl ist die Chemotherapie, da es sich um eine systemische Erkrankung handelt. Additiv kann die Strahlentherapie zur Behandlung großer Lymphompakete und extranodaler Manifestationen eingesetzt werden.

Die Bestrahlung der Milz spielt eine wichtige Rolle. Mit moderaten Dosen führt sie zu einer Verkleinerung und damit Schmerzreduktion und Abnahme der Lymphozytenzahl. Beim therapierefraktären Hypersplenismus besteht das Therapieziel im Anstieg von Erythrozyten- und Thrombozytenzahl. Dies kann bei sehr moderater Dosis von 3mal wöchentlich 0,5–1 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 6–12 Gy erreicht werden. Wegen der raschen Volumenabnahme ist die regelmäßige Sonographie während der Bestrahlung zur Anpassung des Bestrahlungsvolumens empfehlenswert.

Hochmalignes NHL: Bestrahlungsindikation

Die Strahlentherapie war der erste wirksame Therapieansatz bei der Behandlung hochmaligner NHL und lange die primäre und definitive Therapieform der lokalisierten Stadien. Die alleinige Strahlenbehandlung konnte in historischen Untersuchungen bei streng lokalisierten Stadien, die durch pathologisches Staging, Splenektomie und Leberbiopsie gesichert worden waren, Langzeitüberle-

bensraten von 90 % und rezidivfreie Fünfjahresüberlebensraten von über 70 % erreichen [28]. Dies belegt die hohe lokale Wirksamkeit der Strahlentherapie. Bei klinischer Stadieneinteilung fanden sich mit 3–60 % Langzeitüberleben deutlich schlechtere Ergebnisse [17]. Daraus kann man schließen, daß das alleinige klinische Staging bei hochmalignen NHL in Frühstadien nicht ausreicht, die Feldgrenzen für eine lokalisierte Strahlenbehandlung festzulegen.

Die Prognose der hochmalignen NHL hat sich in den letzten Jahrzehnten durch den Einsatz der Polychemotherapie insbesondere der Antrazykline über alle Stadien hinweg grundsätzlich gebessert. Es zeigte sich übereinstimmend, daß mit dieser Strategie Patienten im klinischen Stadium I und II ein krankheitsfreies Langzeitüberleben in 60–90 % der Fälle erreichen. Köppler et al. zeigten in einer prospektiven Studie, daß 4 Zyklen CHOP, gefolgt von einer IF-Strahlentherapie gleichwertig zu 6–8 Zyklen alleiniger CHOP-Chemotherapie bezüglich des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens sind. Durch die geringere Anzahl von Chemotherapiezyklen in der Kombinationstherapie ist eine Reduktion der Toxizität möglich, was die Wichtigkeit einer optimalen Abstimmung der Strahlen- und Chemotherapie belegt.

Die konsolidierende adjuvante Strahlentherapie wird je nach Intensität der vorangegangenen Chemotherapie ausgedehnt. Die Frage nach der Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes ist ebenfalls offen. In einer nicht randomisierten Studie zeigten Jones et al., daß durch die adjuvante Strahlentherapie kein Unterschied im Gesamtüberleben, jedoch ein besseres, krankheitsfreies Überleben resultiert [17]. Cabanillas fand, daß 50 % aller Rezidive nach alleiniger Chemotherapie am primären Befallsort entstehen [4].

Tondini et al. favorisieren für die Frühstadien der hochmalignen NHL als konsolidierende Maßnahme eine EF-Bestrahlung bis 36 Gy, gefolgt von der IF-Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 40–44 Gy [31]. Die alleinige Strahlenbehandlung wird

heute nur im Stadium I für akzeptabel gehalten.

In den fortgeschrittenen Stadien III und IV der hochmalignen NHL wird die Radiotherapie konsolidierend in Form der Bulk-Bestrahlung oder adjuvant nach Polychemotherapie diskutiert. Unter der Voraussetzung einer hohen lokalen Effektivität der Radiotherapie könnte dann die Chemotherapieinduzierte Toxizität reduziert werden. Zwei randomisierte Studien untersuchten den Stellenwert einer adjuvanten Radiotherapie nach Chemotherapie. Lediglich im Stadium III fand sich ein Überlebensvorteil [10].

Aufgrund der besonders hohen Proliferationsaktivität und raschen Generalisationstendenz der lymphoblastischen Lymphome und Burkitt-Lymphome werden diese Untergruppen meist mit intensiven Mehrphasenprotokollen in Anlehnung an die Therapie der akuten lymphoblastischen Leukämie des Erwachsenen bzw. der lymphoblastischen Lymphome des Kindesalters behandelt. Vorgesehen ist die adjuvante Hirn-Schädel-Bestrahlung bei Erwachsenen mit 24 Gy in Kombination mit einer intrathekalen Methotrexat-Gabe. Eine früher durchgeführte konsolidierende IF-Bestrahlung bei großen Mediastinaltumoren wird kontrovers diskutiert. In Deutschland wird z. Z. in einer multizentrischen Studie ein risikoadaptiertes Therapiekonzept verfolgt. Patienten ohne Risikofaktoren werden mit 4 Zyklen CHOP und einer IF-Bestrahlung behandelt. Bei Vorliegen eines Risikofaktors wird bis zu einer Altersgrenze von 60 Jahren stratifiziert zwischen 5 Zyklen CHOP oder 3 Zyklen CHOP, einer Hochdosisbehandlung mit dem Chemotherapieprotokoll BEAM, gefolgt von einer autologen Knochenmarktransplantation. Bei allen Patienten werden die primär befallenen Lymphknotenstationen konsolidierend nachbestrahlt (Studienleitung: Prof. Dr. K. Havemann, Universitätsklinik Marburg).

Primär extranodale Lymphome

Prinzipiell werden primär extranodale Lymphome hoher Malignität ebenso behandelt wie nodale Lymphome. Ausnahmen hiervon bilden die gastrointestinalen Lymphome (GIL) und die zerebralen Lymphome. Allen extranodalen Lymphomen gemeinsam ist die hohe Strahlensensibilität. Das Zielvolumen erfaßt daher den primären Tumorsitz und großzügig das Lymphabflußgebiet des betroffenen Organs. Bei ZNS-Lymphomen wird eine ZNS-Homogenbestrahlung mit lokaler Dosisaufsättigung im Primärtumorbereich bis 50 Gy durchgeführt.

Das Erreichen einer kompletten Remission nach Chemotherapie ist die wesentliche prognostische Größe für das Überleben bei Patienten mit Kombinationsbehandlungen. Nur Patienten, bei denen eine komplette Remission nach der Chemotherapie erzielt werden konnte, erreichen ein dauerhaftes krankheitsfreies Überleben [11]. Bei partieller Remission nach Chemotherapie zeigte sich ein krankheitsfreies Überleben von nur 35 % nach 3 Jahren.

Nebenwirkungen und Strahlenfolgen

Da teils unterschiedliche Behandlungsmodalitäten mit vergleichbarem Therapieergebnis zur Verfügung stehen, kommt der Beurteilung therapiebedingter Nebenwirkungen mit Reduktion der therapieinduzierten Spätfolgen eine große Bedeutung zu.

Die kumulative Inzidenz des Zweitumorrisikos nach 10 Jahren liegt bei 3,7 % und steigt nach 20 Jahren auf 13,6 % an. Nach alleiniger Strahlentherapie ist das Risiko für sekundäre, akute myeloische Leukämien oder myelodysplastische Syndrome gering, das Risiko für solide Tumoren allerdings deutlich erhöht [7, 12, 29]. Nach EF-Bestrahlung waren Lungenkarzinome, Mammakarzinome und Schilddrüsenkarzinome die häufigsten soliden Tumoren. Die Reduktion der Bestrahlungsvolumina und der Dosen dient wesentlich der Eindämmung der Sekundärneoplasien. Weitere Strategien sind der

Verzicht der Splenektomie, Vermeidung oder Reduktion alkylierender Substanzen.

Exsudative Strahlenreaktionen können das Peri- und Myokard sowie die Bindegewebe der Koronarien erfassen. Das Risiko kardialer Spätkomplikationen in Form von koronarer Herzerkrankung, Herzinfarkten, Perikarditis und Kardiomyopathie ist jedoch durch die modernen Bestrahlungstechniken wie der Dosisgrenze von 40 Gy deutlich vermindert. Echokardiographisch werden in bis zu 40% Klappen- und Perikardverdickungen diagnostiziert, die jedoch keinen Einfluß auf die diastolischen Funktionsparameter hatten [34]. Eine Arbeit aus dem Jahre 1982, welche eine 25fache Erhöhung des Myokardinfarktrisikos beschreibt, kann für heutige Bestrahlungstechniken nicht mehr als repräsentativ angesehen werden [2]. Gesichert ist, daß Kinder wesentlich stärker gefährdet sind.

Eine temporäre Verminderung der Vitalkapazität auf ca 80% der Normwerte wird beobachtet. Die Strahlenpneumonitis ist neben der Dosis entscheidend von dem mitbestrahlten Lungenvolumen abhängig. Die kumulative Häufigkeit einer Strahlenpneumonitis nach mediastinaler Bestrahlung beträgt 4,3%, steigt jedoch bei großen Mediastinaltumoren auf ca. 10% an [14].

Spätstörungen der Schilddrüse treten nach Mantelfeld- und zervikaler Bestrahlung in bis zu 50% auf. Bei Kindern ist das Risiko einer Schilddrüsendysfunktion nach Bestrahlung mit 64% gegenüber Erwachsenen mit 29% signifikant höher.

Gastrointestinale Dysfunktionen in Form von Ulcera, Gastritis, Perforation oder Obstruktionen können durch die Vermeidung der Splenektomie und Beschränkung der Dosis auf 36–40 Gy bei der abdominalen Bestrahlung verhindert werden [7].

Bei einer großvolumigen Strahlentherapie subdiaphragmal ist die Gefahr der Infertilität groß. Das Risiko korreliert mit der Chemotherapie und dem Alter der Patienten. Beim Mann kann durch geeignete Wahl der Bestrahlungstechnik und

Verwendung einer Hodenkapsel die Gonadendosis auf < 1% der Zielvolumendosis reduziert werden. Bei der Frau kann die Ovarialdosis durch eine Ovaropexie verringert werden, so daß eine permanente Sterilität selten ist.

Neben der Verbesserung der Überlebensraten zielen die aktuellen Therapiestudien auf die Reduktion der therapiebedingten Morbidität hin. Dies erfordert eine weitere stadiengerechte Optimierung der Bestrahlungstechnik.

Literatur

1. Biti GP, Cimoni G, Cartoni C et al. (1992) Extended-field radiotherapy is superior to MOPP chemotherapy for the treatment of pathologic stage I-IIA Hodgkin's disease: eight year update of an Italian prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 10: 378–382
2. Boivin JF, Hutchinson (1982) Coronary heart disease mortality after irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer* 49: 2470–2475
3. Bonadonna G, Valgussa P, Santori A (1985) Prognosis of bulky Hodgkin's disease treated with chemotherapy alone or combined with radiotherapy. *Cancer Surg* 4: 439–458
4. Cabanillas F (1985) Chemotherapy as definitive treatment of stage I–II large cell and diffuse mixed type lymphoma. *Hemat Oncol* 3: 25–31
5. Carde P, Hagenbeck A, Hayat M et al. (1993) Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early stage Hodgkin's disease: The H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 11: 2258–2272
6. Carmel RJ, Kaplan HS (1976) Mantle irradiation in Hodgkin's disease – an analysis of technique, tumor eradication, and complications. *Cancer* 37: 2813–2825
7. Cosset JM, Henry-Amar M, Noordisk EM (1994) Late effects after treatment for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 32 [Suppl]: 35
8. Diehl V, Pfreundschuh M, Loeffler M (1989) Chemotherapy of Hodgkin's lymphoma with alternating cycles of COPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) and ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) – results of the HD₁ and HD₃ trials of the German Hodgkin Study Group. *Med Oncol* 6: 155–162
9. Duehmke E, Diehl V, Loeffler M et al. (1995) Randomized trial with early stage Hodgkin's disease testing 30 Gy vs 40 Gy extended field radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 213
10. Engelhard M, Meusers P, Brittinger G et al. (1991) Prospective multicenter trial for the response-adapted treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma. Updated results of the COP-BLAM/IMVP-16 protocol with randomized adjuvant radiotherapy. *Ann Oncol* 2 [Suppl 2]: 177–180
11. Frank C, Flentje M, Goldschmidt H, Hunstein W, Wannemacher M (1994) Results of radiotherapy and combined modality treatment in early stage high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Strahlenther Onkologie* 170: 383–390
12. Glanzmann C, Veraguth A, Lütolf UM (1994) Incidence of second solid cancer in patients after treatment of Hodgkin's disease. *Strahlenther Onkol* 170: 140–146
13. Goldschmidt H, Hegenbart U, Moos M, Engenhardt R, Wannemacher M, Haas R, Hunstein W (1995) Sequential high-dose treatment with peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Stem Cells* 13: 36–41
14. Gustavsson A, Eskilsson J, Landberg T, Larusdottir H, Svahn Tapper G, White T, Wollmer P (1992) Long term effects on pulmonary function of mantle therapy in patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 3: 455–461
15. Haas R, Moos M, Karcher A et al. (1994) *J Clin Oncol* 12: 1685–1692
16. Jacobs JP, Mrray KJ, Schulz CJ et al. (1993) Central lymphatic irradiation for stage III nodular malignant lymphoma: long term results. *J Clin Oncol* 11: 233–238
17. Jones SE, Miller TP, Connors JM (1989) Long term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited stage diffuse large-cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 9: 1186–1191
18. Kaplan HS (1966) Evidence for a tumoricidal dose level in the radiotherapy of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26: 1221–1224
19. Kinzie JJ, Hanks GE, Maclean CJ, Kramer S (1983) Patterns of Care study – Hodgkin's disease relapse rates and adequacy of portals. *Cancer* 52: 2223–2226
20. Köppler H, Pflüger KH, Eschenbach I et al. (1991) Sequential versus alternating chemotherapy for high grade non-Hodgkin's lymphoma. a randomized multicentre trial. *Hematol Oncol* 14: 181
21. Köster A, Kimmig B, Müller-Schimpfle M, Brix G, Semmler W, Wannemacher M (1992) MR-Tomographie und MR-Angiographie – eine neue Methode zur Bestrahlungsplanung abdominalen

- Großfelder. *Strahlenther Onkol* 168: 230–236
22. Longo DL, Glatstein E, Duffey PL et al. (1991) Radiation therapy versus combination chemotherapy in the treatment of early-stage Hodgkin's disease: seven-year results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 9: 906–917
 23. Matthaei D, Kliem G, Döler W et al. (1993) Vergleichende Betrachtung von Paraaortalfeldern im Rahmen der Deutschen Hodgkin-Studie. *Strahlenther Onkol* 169: 590–594
 24. Molls M, Feldmann HJ (1996) Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin). In: Scherer E, Sack H (Hrsg) *Strahlentherapie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 809–845
 25. Portlock CS (1990) Management of low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Semin Oncol* 17: 51–59
 26. Roncadin M, Arcicasa M, Zagonel V et al. (1994) Total body irradiation and prednimustine in chronic lymphocytic leukemia and low grade non-Hodgkin's lymphoma. A 9 year experience at a single institution. *Cancer* 74: 978–984
 27. Sack H, Hoederath A, Stuschke M (1996) Non-Hodgkin-Lymphome. In: Scherer E, Sack H (Hrsg) *Strahlentherapie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 847–877
 28. Sweet DL, Kinzie J, Gaeke ME (1981) Survival of patients with localized diffuse histiocytic lymphoma. *Blood* 58: 1218
 29. Swerdlow AJ, Douglas AJ, Hudson V et al. (1993) Risk of second primary cancer after Hodgkin's disease in patients in the British National Lymphoma investigation; relationships to host factors, histology and stage of Hodgkin's disease, and splenectomy. *Br J Cancer* 68: 1006–1011
 30. Tesch H, Engert A, Lathan B et al. (1993) Therapy of Hodgkin's disease. *Onkologie* 16: 407–415
 31. Tondini C, Zanini M, Lombardi F et al. (1993) Combined modality treatment with primary CHOP chemotherapy followed by locoregional irradiation in stage I or II histologically non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 11: 720–725
 32. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde (1989) Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials 1964–1987. *Blood* 73: 47–56
 33. Vijayakumar S, Myriantopoulos LC (1992) An update dose-response analysis in Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 24: 1–13
 34. Völler E, Kreuser ED, Uhring A, Schröder K, Behles C, Thiel E, Schröder R (1993) Kardiale Spättoxizität bei Morbus Hodgkin – Untersuchungen mit der gepulsten Dopplerechokardiographie. *Dtsch Med Wochenschr* 118: 247–253

Eingegangen am 2. Dezember 1996
 Angenommen am 12. Dezember 1996