

Radioonkologie und Strahlentherapie – Tumorforschung Hodgkin-Lymphom

Die Heilung des Hodgkin-Lymphoms – eine Erfolgsgeschichte

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist eine seltene Krebserkrankung der Lymphknoten und des lymphatischen Gewebes des Menschen. Es tritt überwiegend bei jungen Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren und bei älteren Menschen zwischen 60 und 70 Jahren auf. In selteneren Fällen sind auch Kinder und Jugendliche betroffen. Pro Jahr erkranken daran etwa 3 von 100.000 Personen, das Verhältnis von Männern zu Frauen liegt bei 3:2.



Schmerzlose Schwellung der Halslymphknoten

erkrankungen heilen. Man bestrahlte zum Beispiel Hauttumore in anderen Körperregionen als erste Krankheitssymptome in Erscheinung treten. Dazu kommen häufig allgemeine Krankheitszeichen wie Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und Fieber ohne erkennbare Ursache. Das HL ist nach seinem Entdecker, dem englische Arzt Thomas Hodgkin (1798 -1866) benannt, der diese Krankheit 1832 erstmals beschrieb. Neben den sogenannten „Hodgkin-Zellen“ fallen im mikroskopischen Gewebe-Präparat die außergewöhnlich geformten mehrkernigen „Reed-Sternberg-Zellen“ auf, letztere sind beweisend für die Erkrankung.

Mit Kobaltgeräten wurde bis in die 1990er Jahre die Behandlung vieler Krebserkrankungen und auch des HL durchgeführt. Man versuchte, mit möglichst großen Bestrahlungsfeldern möglichst viele Lymphknotenstationen im Körper zu bestrahlen. Damit konnte man Patienten mit HL in frühen Stadien heilen. Kombinationsbehandlungen, bestehend aus vier bis sechs Zyklen Chemotherapie und anschließend großflächigen Bestrahlungen, führten zur Heilung der Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Die Nebenwirkungen und Spätfolgen der Behandlungen waren aber erheblich.

Vor der Entdeckung und dem Einsatz von Bestrahlungen und Chemotherapien war das HL eine meist zum Tode führende unheilbare Krankheit. Durch eine hervorragende jahrzehntelange Forschung vor allem der deutschen HL-Studiengruppe in Köln um den Hämatonkologen Professor Dr. Volker Diehl ist diese Erkrankung heutzutage auch in den fortgeschrittenen Stadien zu über 90% heilbar. Schon früh hatte man erkannt, dass eine operative Entfernung der befallenen Lymphknoten nicht zur Heilung führt, da niemals alle Lymphknoten erreicht werden und die Erkrankung sich nicht nur in den sichtbar befallenen Lymphknoten abspielt, sondern im gesamten lymphatischen System. Dieses durchzieht alle Organe und Gewebe des menschlichen Körpers.

Die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe (GHSG) erforscht seit 1978 die Kombinationsbehandlungen des Hodgkin-Lymphoms. Das wichtigste Ziel der Studie war, durch Intensivierung oder Reduzierung der Intensität von Chemo- und Strahlentherapie das optimale Behandlungsregime für das jeweilige Stadium der Erkrankung herauszufinden. Über 15.000 Patienten, die an 400 europäischen Zentren behandelt wurden, beteiligten sich bisher an dieser Therapiestudie.

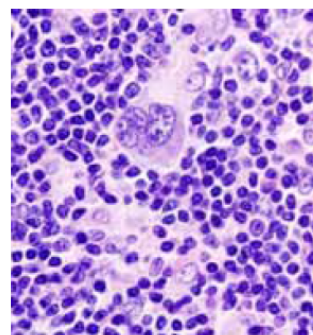
Entsprechend der Prognose wird das HL in die drei Stadien „limitiert“, „intermediär“ und „fortgeschritten“ unterteilt. Die Behandlung des HL wurde im Laufe der Studien HD 1-18 kontinuierlich verändert und verbessert. Die Studienprotokolle haben jeweils einen Standardarm und einen oder mehrere Prüfarme. Letztere sind neue

Therapieprotokolle, von denen man sich erhofft, dass sie noch bessere Ergebnisse liefern als die bisher gültige Standardbehandlung.

Alle Patienten, die in diesen Studien behandelt werden, werden entsprechend ihrer Krankheitscharakteristika nach dem Zufallsprinzip den jeweiligen Therapiearmen zugeteilt, entweder dem Standardarm oder einem der Prüfarme. Dieses Prinzip nennt man Randomisation. In der langfristigen Nachuntersuchung kann dann herausgefunden werden, ob ein neuer Therapiearm eine Verbesserung der Heilungsrate und eine Verringerung von unerwünschten Therapiefolgen erbracht hat.

Anfangs erhielten alle Patienten sechs Zyklen COPP und eine „total nodale“ Bestrahlung mit 40 Gray (Gy). In den Studien HD 1-4 konnte die Bestrahlung je nach Stadium auf sogenannte „extended-field“- oder „involved-field“- Areale reduziert werden. Die weiteren Studien erbrachten die Umstellung der Chemotherapie auf die wirksameren Substanz-Kombinationen ABVD und BEACOPP sowie eine Reduktion der Strahlendosis von 40 auf 30 Gy. Mittlerweile weiß man, dass Patienten mit frühen Krankheitsstadien nur noch zwei Zyklen Chemotherapie mit ABVD und nur 30 Gy Bestrahlung der befallenen Lymphknotenregionen benötigen. Patienten mit fortgeschrittenen Stadien erhalten zwar sechs Zyklen einer intensivierten BEACOPP-Chemotherapie, bestrahlt werden nur noch diejenigen, die im PET-CT (Positronen-Emissionstomografie-Computertomografie – Kombination einer nuklearmedizinischen Kontrastmitteldarstellung mit einer CT) nach der Chemotherapie noch aktive HL-Herde haben. Diese Patienten erhalten eine gezielte Bestrahlung der betroffenen Lymphknoten („involved nodes“). Der Versuch, die Strahlendosis bei den mittleren und fortgeschrittenen Stadien auf 20 Gy zu reduzieren, scheiterte jedoch, da die Zahl der Rezidive wieder anstieg. In Deutschland werden zurzeit jährlich etwa 1.000 Patienten innerhalb der GHSG-Studien behandelt, das sind 40% aller an HL Erkrankten. Dieses Studienkonzept ist in seiner Konsequenz und Kontinuität weltweit einzigartig.

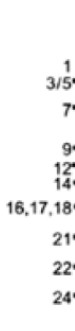
Dr. Voica Ghilescu
Dr. Elsgje Schrade



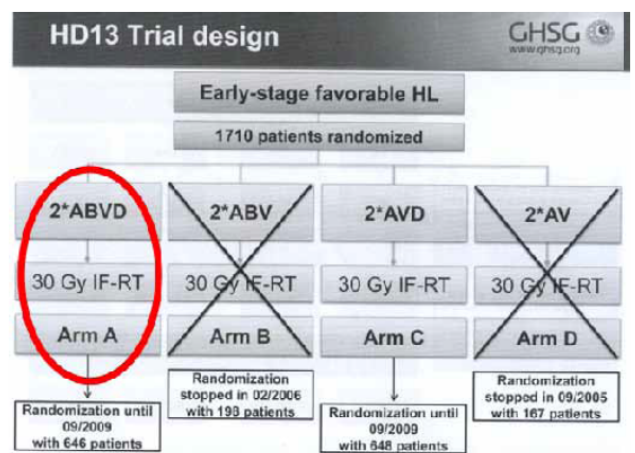
Reed-Sternberg-Zellen im Mikroskop



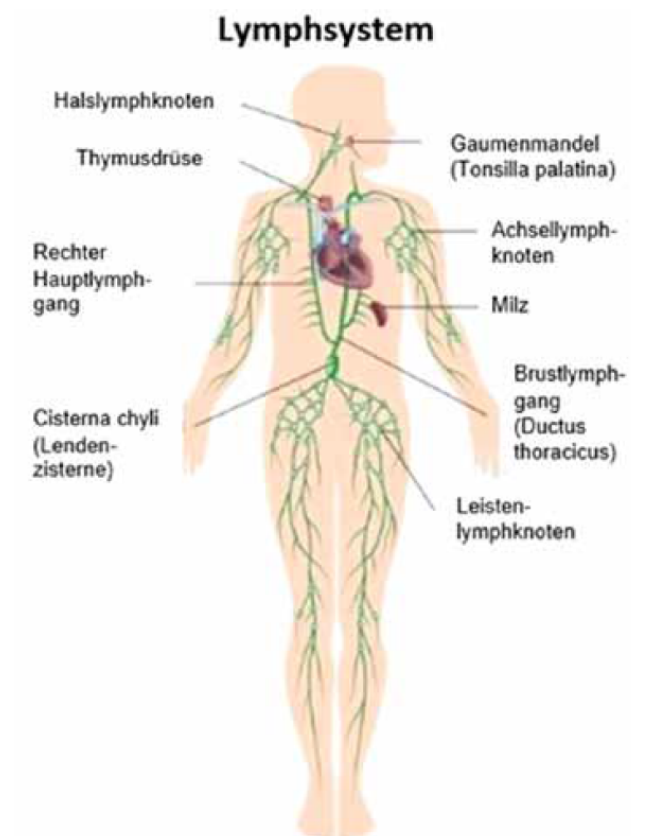
Typische frühere „extended field“- Bestrahlungsfelder bei Befall der Schlüsselbein-Lymphknoten: „Mantelfeld“ (Hals- und Brustbereich, Nr. 3-13) mit Bauchtaortenfeld (Nr. 16,17,18) und Milz (Nr.19). Weißes Feld: „umgekehrtes Y-Feld“ (Nr.21-25).



Typisches „involved Field“ bei Befall der linken Schlüsselbein-Lymphknoten.



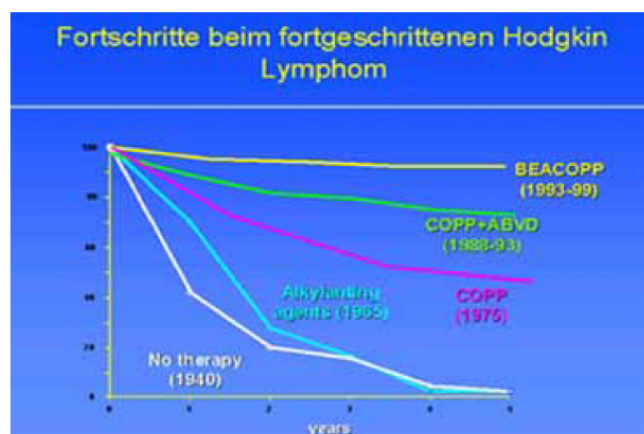
Studienprotokoll und Auswertung der HD 13-Studie: der Standardarm mit ABVD-Chemotherapie wurde mit drei Prüfarmen mit jeweils reduzierter Chemotherapie verglichen (ABV, AVD und AV). Nur mit dem vollen ABVD-Schema wurde eine Rezidivfreiheit (FFTF) von 93,1% nach fünf Jahren erreicht.



Lymphknotenregionen des Menschen.

Bis in die 1960iger Jahre waren die Therapiemöglichkeiten des HL begrenzt, weil nur wenige Medikamente zur Verfügung standen. Erst die Entwicklung des Senfgas-Abkömmlings Mechlorethamin (Mustargen®) führte zum Einsatz des darauf basierenden MOPP-Chemotherapie-Schemas (1964), der ersten Kombinations-Polychemotherapie des Hodgkin-Lymphoms. In Deutschland wurde Mechlorethamin durch das etwas später entwickelte Cyclophosphamid ersetzt und entsprechend das COPP-Schema verwendet.

Durch eine Bestrahlung mit Röntgenstrahlen oder mit Gammastrahlen konnte man seit Entdeckung der Röntgenstrahlung durch Wilhelm Konrad Röntgen 1895 und wenig später nach Entdeckung der natürlichen radioaktiven Elemente vor allem durch Pierre und Marie Curie verschiedene Krebs-



Heilungsraten beim fortgeschrittenen HL

Die Einteilung des Hodgkin-Lymphoms (HL) erfolgt nach der WHO-Klassifikation in:

- **LPHD** Lymphozytenprädominantes Hodgkin Lymphom - 5% aller HL
- **cHL** Klassisches Hodgkin Lymphom:
 - Nodulär-sklerosierender Typ (NS)
 - Mischtyp (MC)
 - Lymphozytenreicher Typ (LR)
 - Lymphozytenarmer Typ (LD)
 - Nicht-klassifizierbar.
- Befall der Milz – Zusatz S.

Risikofaktoren:

- Hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit
- Extranodaler Befall
- Großer Mediastinaltumor (Großes HL-Lymphknotenpaket im Brustkorb)
- Drei oder mehr befallene Lymphknoten-Regionen.

Aktuelle stadienabhängige Standardtherapie bei

- **Limitierten Stadien (I/II – A/B) ohne Risikofaktoren:** Zwei Zyklen Chemotherapie mit vier Zytostatika und Bestrahlung der befallenen Lymphknotenregionen mit 30 Gy (Gray)
- **Intermediäre Stadien (I/II – A/B) mit Risikofaktoren:** Zwei Zyklen mit vier Zytostatika und zwei Chemotherapien mit sieben Zytostatika sowie Bestrahlung der befallenen Lk-Regionen mit 30 Gy
- **Fortgeschrittene Stadien (III/IV – A/B) mit den Risikofaktoren „E“ oder „großer Mediastinaltumor“:** Sechs Zyklen Chemotherapie mit sieben Zytostatika und Bestrahlung eines PET-positiven und kleiner als 2,5 cm Resttumors mit 30 Gy
- **Sonderfälle:** Das LPHD im Stadium IA wird durch alleinige Bestrahlung mit 30 Gy geheilt. Patienten im Alter über 60 Jahre sollen keine Chemotherapie mit sieben Zytostatika erhalten, für sie gelten andere Therapieempfehlungen.

Stadieneinteilung des HL nach der Ann-Arbor-Klassifikation

- Stadium I: Eine befallene Lymphknoten(Lk)-Station auf einer Seite des Zwerchfells (Hals/ Brustkorb oder Bauchraum)
- Stadium II: Zwei oder mehr Lk-Stationen auf einer Zwerchfelseite
- Stadium III: Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells
- Stadium IV: Diffuser Knochenmark- oder Organbefall.

B-Symptome

- Gewichtsabnahme von mindestens 10 % in den letzten 6 Monaten, Nachtschweiß, Fieber über 38° ohne erkennbare Ursache.

Erweiterte Stadieneinteilung um Zusätze wie

- Ohne B-Symptome – Zusatz A
- Mit B-Symptomen – Zusatz B
- Extranodaler Befall (Befall eines Organs oder eines Gewebes, das kein Lymphknoten ist) – Zusatz E

Radioonkologie und Strahlentherapie HL-Fallbeispiel

Heilung des Hodgkin-Lymphoms – ein Fallbeispiel

Eine achtundvierzigjährige bislang gesunde Mutter dreier bereits erwachsener Kinder hatte mehrere Wochen nächtliche Schweißausbrüche und fühlte sich zunehmend unwohl. Sie nahm in den Monaten zuvor ungewollt fast 10 kg Gewicht ab. Zunächst war bei ihr die Freude groß, dass die überzähligen Pfunde verschwanden, ohne dass sie Diät machte. Nun war sie aber in Sorge, ob das alles normal sei und suchte deshalb ihren Hausarzt auf.

Der fand bei der ersten Untersuchung, bis auf einen tastbaren Knoten über dem rechten Schlüsselbein, nichts Auffälliges. Er wies Frau R. daher ins Klinikum ein. Dort entdeckte man im CT (Computertomogramm) weitere vergrößerte Lymphknoten, auch in der linken Schlüsselbeingrube und im Brustkorb zwischen den beiden

Lungenflügeln, im sogenannten Mediastinum. Eine Gewebeprobe ergab als Untersuchungsergebnis ein Hodgkin-Lymphom vom klassischen Typ. Die weiteren Untersuchungen zeigten keine weitere Manifestation auf, somit war die Erkrankung im Stadium IIB.

Frau R. wurde empfohlen, sich innerhalb der für sie zutreffenden HD-17-Studie behandeln zu lassen, dem stimmte sie zu. Sie wurde in den Standardarm der Studie aufgenommen und erhielt zunächst je zwei Zyklen der Polychemotherapien BEACOPP_{esc} und ABVD. Die CT-Kontrolle zeigte eine gute Rückbildung der großen Lymphknoten-Pakete im Brustkorb und in den Schlüsselbeingruben.

Frau R. hatte sich während der ambulanten Chemotherapie müde und appetitlos gefühlt, auch waren die Haare ausgefal-

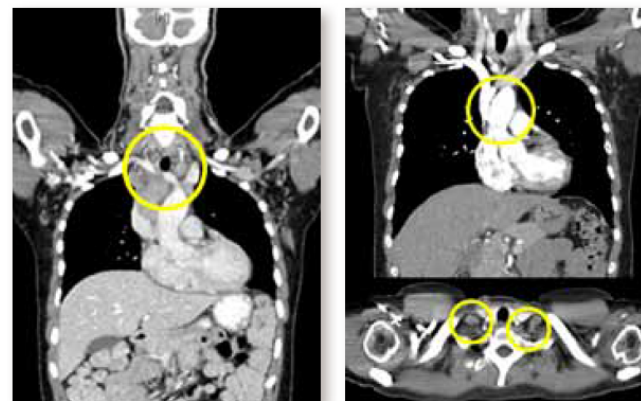
len, so dass sie eine Perücke tragen musste. Der Erfolg der Behandlung gab ihr aber Mut und sie konnte zügig die Strahlentherapie anschließen. Diese erfolgte täglich, insgesamt über drei Wochen, ebenfalls ambulant. Auch die Bestrahlung machte sie müde, in der letzten Woche hatte sie auch Schluckbeschwerden infolge einer Entzündung der Speiseröhre, die aber rasch wieder nachließ. Sie konnte nach der Anschlussheilbehandlung ihre Arbeit als Näherin ohne wesentliche Einschränkungen wieder aufnehmen. Mittlerweile hat Frau R. acht Jahre lang regelmäßige Nachsorge-Untersuchungen erhalten und gilt weiterhin als geheilt. Nach fünf Jahren unauffälliger Nachsorge zählt sie auch in den Studienergebnissen zu der Zahl der Geheilten.

Ausblick

Die Erfolgsgeschichte der Behandlung des Hodgkin-Lym-

phoms macht Hoffnung auf weitere Heilungsschritte von Krebserkrankungen. Genauso wie bei dieser Erkrankung steigen auch die Heilungsraten von Brustkrebs kontinuierlich. In den frühen Stadien beträgt die Heilungschance bereits 95%. Auch die Heilungsraten von Non-Hodgkin-Lymphomen, von Darmkrebs und Prostatakrebs sind in den letzten Jahren angestiegen. In vielen Fällen können zudem unheilbare Tumorerkrankungen in chronische Krankheitsverläufe mit langen Phasen guter Lebensqualität umgewandelt werden. Diese Behandlungserfolge können aber nur erreicht werden, wenn Patienten bereit sind, sich auch innerhalb von Studien behandeln zu lassen und wenn die behandelnden Ärzte den Arbeitsaufwand, der die Mitarbeit an Studien bedeutet, tragen.

Dr. Voica Ghilescu
Dr. Elsga Schrade



Lymphknotenpakete im Brustkorb (im Mediastinum)

Kontrolle nach Therapie: keine Restlymphknoten



Befallene Lymphknoten in den Schlüsselbeingruben

Radioonkologie und Strahlentherapie – Steckbrief HL

Eine Erfolgsgeschichte der Tumorforschung

Die Klinik und Praxis für Strahlentherapie und Radioonkologie Heidenheim ist seit mehr als 17 Jahren akkreditiertes radioonkologisches Studienzentrum der deutschen Hodgkin-Lymphom-Studiengruppe und behandelt regelmäßig Patienten mit Hodgkin-Lymphom (HL). Sie kooperiert dabei mit den hämato-onkologischen Studienzentren der gesamten Ostalb und des Donau-Ries-Kreises, da sie das einzige strahlentherapeutische HL-Studienzentrum dieser Region ist.



Dr. Voica Ghilescu

Optimierte Strahlentherapie in der Behandlung des HL

Die Strahlentherapie hat in den letzten 15 Jahren große technische Fortschritte erfahren. Früher wurden die Bestrahlungen des HL in der Regel über große Felder von vorne und hinten durchgeführt. Insbesondere

im Brustkorb musste dadurch das Herz in großen Teilen mitbestrahlt werden. Folglich waren typische Langzeitfolgen nach erfolgreicher HL-Behandlung chronische Herzschwäche, Rhythmusstörungen, „Perikarditis constrictiva“ und koronare Herzkrankheit. Auch die weibliche Brustdrüse als äußerst strahlenempfindliches Organ wurde oft mitbestrahlt. Dadurch war bei geheilten, jungen Frauen die Brustkrebsrate im späteren Leben erhöht.

Seit Einführung der computergestützten 3-D-Bestrahlungsplanung und vor allem der intensitätsmodulierten hochpräzisen Strahlentherapie können Lymphknotenstationen auch in unmittelbarer Nähe von empfindlichen Organen bestrahlt werden, ohne dass die Organe geschädigt werden. Mit Hilfe des PET-CT können HL-Herde, die nach der Chemothera-

pie noch aktiv sind, dargestellt und gezielt bestrahlt werden, so dass eine weitere Einschränkung der bestrahlten Areale möglich wird. Dadurch wird das Risiko für Nebenwirkungen und Spätfolgen spürbar gesenkt.

Aktuelle Heilungsraten

Sowohl bei den intermediären als auch bei den fortgeschrittenen Stadien liegen die Heilungsraten nach fünf Jahren aktuell bei über 90%.

Die Auswertung von 183 Studien und Analysen mit insgesamt 13.071 Patienten ergab für die frühen Stadien ein Fünf-Jahres-Gesamtüberleben von 94%, für die intermediären Stadien eines von 97,2% und für die fortgeschrittenen Stadien eines von 95,3%. Die schlechtere Heilungsrate für Patienten mit Erkrankungen in frühen Stadien lässt sich unter anderem mit einer nicht ausreichend intensiven

Therapie der Patienten erklären, bei denen man von einem geringen Risiko für Rückfälle ausging. In der Hodgkinstudie gibt es auch Behandlungsprotokolle für Patienten, die einen Rückfall erleiden.

Auch diese Patienten haben eine sehr gute Chance, mit intensiven Behandlungen geheilt zu werden.

Dr. Voica Ghilescu
Dr. Elsga Schrade

Glossar:

FFTF (freedom from treatment failure): Rückfallfreie Zeit
Gy (Gray): Maßeinheit für die Strahlendosis des bestrahlten Körpergewebes

Lymphome: Durch das HL befallene Lymphknoten
Perikarditis constrictiva: Chronische vernarbende Herzbeutelentzündung, die zur Herzschwäche führt

PET-CT: Positronen-Emissionstomografie-Computertomografie - Kombination einer nuklearmedizinischen Kontrastmitteldarstellung mit einer CT

PET-positiver Resttumor: In der Positronen-Emissionstomografie (PET) noch speichernde und somit krankheitsaktive Restgewebe nach Chemotherapie

Rekrutierungsphase: Zeitraum, in dem Patienten in eine Studie neu aufgenommen werden

Rezidiv: Rückfall einer Erkrankung

Zytostatika: Krebsabtötende Medikamente