

Radiotherapie bij restziekte van agressief non-hodgkinlymfoom

Auteurs E.C. Moser, J.C. Kluin-Nelemans en E.M. Noordijk

Trefwoorden agressief non-hodgkinlymfoom, partiële remissie, radiotherapie, restziekte

Samenvatting

Indien met eerstelijnschemotherapie bij stadium II-IV agressief non-hodgkinlymfoom (NHL) geen complete remissie (CR) bereikt wordt, is het van belang hoeveel restziekte er nog over is. Uit gegevens van de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) blijkt dat patiënten in partiële remissie (PR) een gunstiger prognose hebben (5-jaarsoverleving 51%) dan patiënten met refractaire of progressieve ziekte. Dit pleit ervoor deze patiënten als afzonderlijke groep te beschouwen en te behandelen. De standaardbehandeling voor recidief NHL bestaat uit autologe stamceltransplantatie. Het is de vraag of deze agressieve benadering ook nodig is bij een PR. Als radiotherapie een PR kan converteren naar een CR, is dit een minder toxisch alternatief. Bovendien kan alsnog een agressievere behandeling volgen zonder veel tijdverlies of extra bijwerkingen. In de update van 4 EORTC-studies (1980-1999) zijn 227 patiënten in PR (gedefinieerd als

50-99% afname en een negatief beenmerg) na 8 kuren, geselecteerd: 114 patiënten werden in eerste instantie bestraald, 93 ontvingen tweedelijnschemotherapie, 16 ondergingen autologe stamceltransplantatie en 4 werden geopereerd. De helft van de patiënten bereikte alsnog een CR. Patiënten in PR overleefden significant langer na radiotherapie dan na tweedelijnschemotherapie. In een multivariate analyse was radiotherapie de enige significante prognostische factor. De overlevingswinst was zeer overtuigend bij patiënten met een initiële 'International Prognostic Index' lager dan 3.

Deze retrospectieve analyse toont aan dat radiotherapie voor patiënten in PR na volledig gedoseerde chemotherapie effectief kan zijn en beoordeling in een gerandomiseerd onderzoek (radiotherapie versus stamceltransplantatie) is dan ook gerechtvaardigd.

(Ned Tijdschr Hematol 2007;4:158-64)

Inleiding

De meeste patiënten met een gevorderd agressief non-hodgkinlymfoom (NHL) bereiken een complete remissie (CR) met 8 kuren cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison (CHOP).¹ Hoewel deze eerstelijnsbehandeling in de loop van de laatste 10 jaar is verbeterd, komen niet alle patiënten in complete remissie (CR).^{2,3} In het geval van restziekte werd in het verleden radiotherapie gegeven. Tegenwoordig wordt steeds vaker een autologe stamceltransplantatie (ASCT) overwogen, conform de behandeling van patiënten met recidief NHL.³⁻⁷ Als radiotherapie een partiële remissie (PR) kan omzetten naar een CR, is dit echter een veel minder toxisch alternatief. Boven-

dien kan alsnog agressievere behandeling volgen zonder veel tijdverlies of extra bijwerkingen.^{8,9} Helaas is weinig bekend over patiënten in PR en het resultaat van radiotherapie als behandeling van eerste keus.¹⁰⁻¹² In studies worden deze patiënten vaak samengevoegd met primair refractaire of progressieve patiënten. De European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymfomengroep heeft patiënten in PR altijd als een aparte entiteit beschouwd. In de protocollen was radiotherapie (40 Gy) de behandeling van eerste keus. De update van 4 EORTC-studies naar gevorderd agressief NHL bood de gelegenheid om dit beleid te evalueren na een follow-up van meer dan 20 jaar.

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken bij aanvang van de eerstelijnsbehandeling.

	Totaal (n=227)	Radiotherapie (n=114)	Andere behandeling (n=113)	p-waarde*
Leeftijd				
< 60 jaar	180	92	88	n.s.
> 60 jaar	47	22	25	
Ann Arborstadium				
I-II	62	36	26	p=0,05
III-IV	165	78	88	
LDH				
normaal	146	72	74	n.s.
verhoogd	81	41	40	
WHO				
0-1	200	105	95	n.s.
2-4	27	9	18	
Bulky ziekte (>5 cm)				
geen	129	68	61	n.s.
mediastinaal	29	18	11	n.s.
abdominaal	57	24	33	p=0,04
ander	12	4	8	n.s.
Extranodale ziekte				
geen	91	50	41	p=0,01
1 locatie	86	42	44	n.s.
>1 locaties	50	22	28	n.s.
IPI				
laag/gemiddeld	188	98	90	p=0,03
hoog/gemiddeld	39	16	23	

*LDH=lactaatdehydrogenase, WHO=performancestatus volgens World Health Organization, IPI='International Prognostic Index', *=fischerexacttest.*

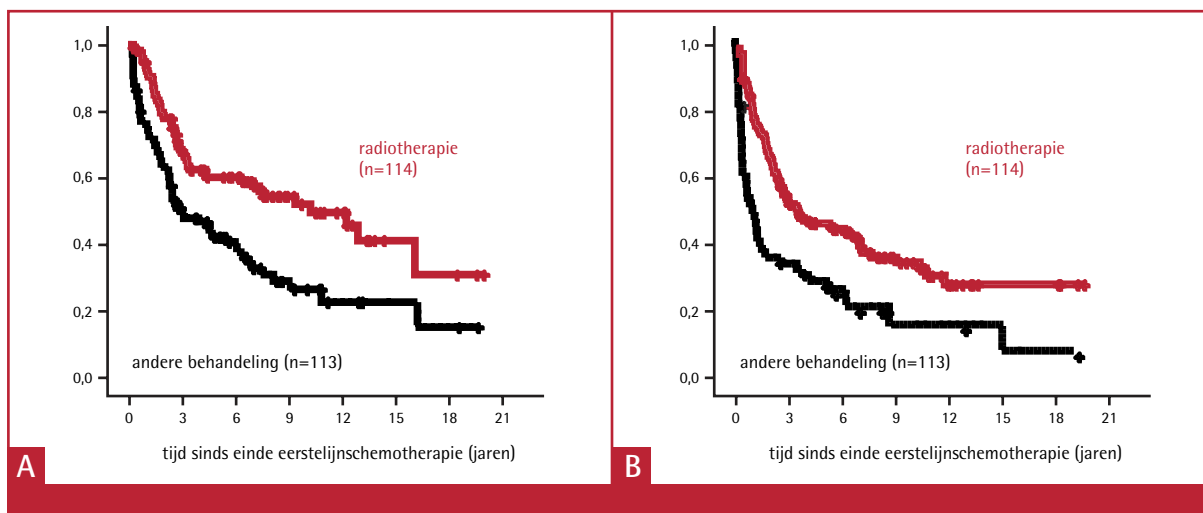
Patiënten

Van 1980 tot 1999 werden 974 nieuwe patiënten met een gevorderd agressief NHL behandeld in 4 opeenvolgende EORTC-studies (respectievelijk studies 20802, 20855, 20901 en 20932) en hierna jaarlijks gevolgd.¹³⁻¹⁵ In 2002 werden de statussen herzien en gedetailleerde informatie over ziektestatus, behandelingen en overlijden verzameld. Retrospectief werd de 'International Prognostic Index' (IPI) bij de diagnose NHL berekend (samengesteld uit de parameters: leeftijd (≥ 60 jaar), stadium (III-IV), conditie (WHO>1), verhoogd lactaatdehydrogenase (LDH) en meer dan 1 extranodale lokalisatie van NHL).¹⁶ Bulky ziekte was gedefinieerd als afwijkingen groter dan 5 cm in alle richtingen. De histologie was bij alle patiënten centraal gereviseerd. De responseevaluatie werd met behulp van CT 2-4 weken na de 3^e, 6^e en 8^e kuur en 4-6 weken na de additionele behandeling

vastgelegd en geverifieerd door de studiecoördinatoren. Histologische bevestiging van extranodale ziekte was noodzakelijk. PR werd gedefinieerd als 50-99% vermindering van de grootste diameter op CT en een negatief beenmerg. Bij het verdwijnen van alle gedocumenteerde ziekte en symptomen werd de patiënt geclassificeerd als zijnde in CR.

Behandeling

Het merendeel van de patiënten ontving 'CHOP-like' chemotherapie in de vorm van cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide, prednison, bleomycine en vincristine (CHVmP/BV). De alternatieve schema's bestonden uit: cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide en prednison (CHVmP) in de periode 1980-1985 en prednison, methotrexaat, doxorubicine, cyclofosfamide, etoposide, mechlorethamine, vincristine en procarbazine (proMA-



Figuur 1. A. Overleving van patiënten in partiële remissie na radiotherapie versus andere behandeling (p=0,001). B. Progressievrije overleving van patiënten in partiële remissie na radiotherapie versus andere behandeling (p=0,006).

Dit figuur is met toestemming van Elsevier Science Inc. overgenomen uit referentie 21.

CE-MOPP) tussen 1985-1990.^{13,14} In de EORTC-studie 20901 werden de patiënten na 3 kuren CHVmP/BV gerandomiseerd tussen nog 5 kuren of 3 kuren gevolgd door ASCT.¹⁵ Alleen de patiënten die na 8 kuren in PR waren, werden geselecteerd voor de uiteindelijke evaluatie. Alle bestralingbehandelingen werden retrospectief herzien en de bestralingsvelden ('involved field'), de dosis, maar ook de alternatieve behandelingen werden geregistreerd.

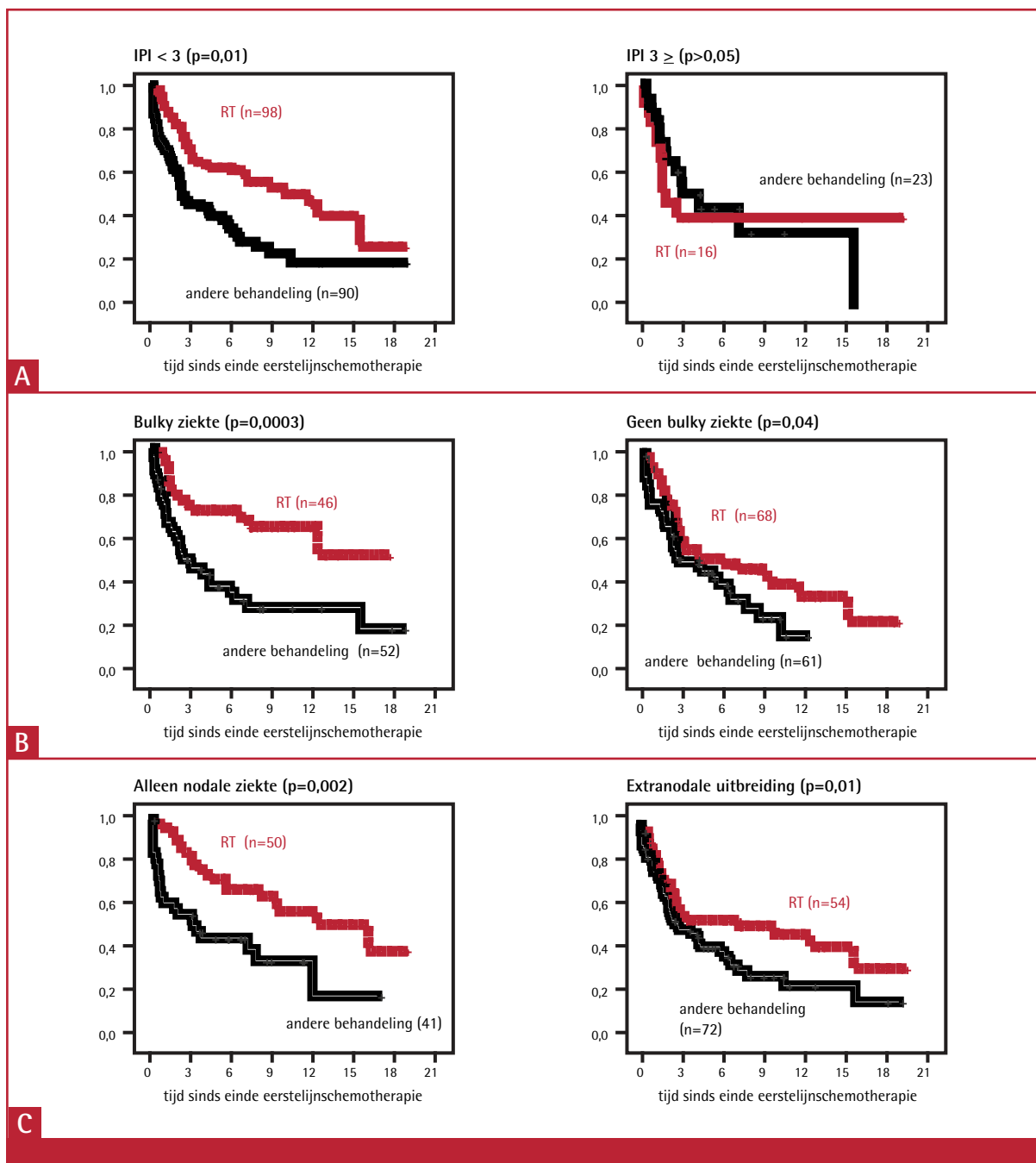
Statistische analyse

Bestraalde patiënten in PR zijn vergeleken (fischer-exacttest) met de patiënten die in eerste instantie anders behandeld zijn (binnen 8 weken na de 8^e kuur).¹⁷ De overleving is berekend volgens de Kaplan-Meiermethode.¹⁸ Uit eerdere evaluaties bleek dat patiënten in de 20901-studie een betere prognose hadden na CHVmP/BV dan in de oudere studies.¹⁹ Om die reden werden de analyses gestratificeerd naar studienummer. Vervolgens is in een multivariate analyse van prognostische factoren (IPI, bulky ziekte, beenmerg en andere extranodale uitbreiding en type eerstelijnsbehandeling) de invloed van de gekozen tweedelijnsbehandeling op de overleving gewogen.²⁰

Resultaten

Van de 974 gerandomiseerde patiënten ontvingen 842 alle 8 kuren, bereikte 63% een CR en 28% een

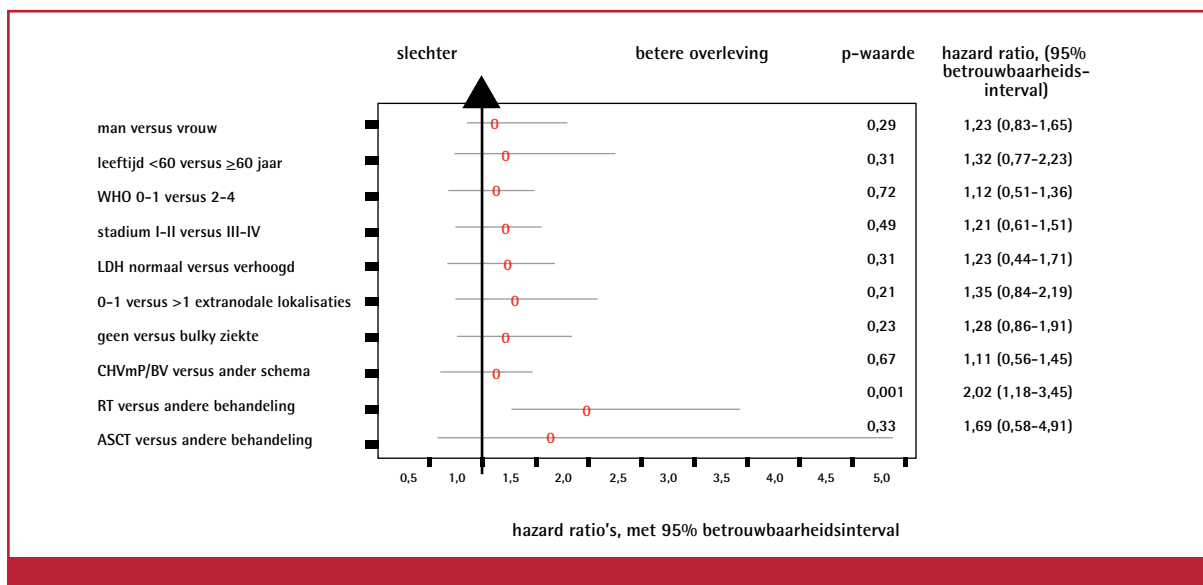
PR. Elf patiënten in PR werden vanwege hun leeftijd en conditie niet verder behandeld, de andere 227 ontvingen radiotherapie (n=114, mediane dosis 40 (34-48) Gy), tweedelijnschemotherapie (n=68), immunochemotherapie (n=25), ASCT (n=16) en 4 patiënten werden geopereerd. In *Tabel 1* zijn de patiëntkarakteristieken vergeleken. De bestraalde patiënten hadden minder vaak bulky of uitgebreide extranodale ziekte en significant frequenter een lagere IPI. Radiotherapie was meer gegeven in de oudere studies na CHVmP en proMACE-MOPP. 105 (46%) patiënten in PR bereikten alsnog een CR na tweedelijnsbehandeling: 69 (61%) na radiotherapie, 12 na ASCT (75%), 20 na chemotherapie of immunochemotherapie (23%) en alle 4 na operatie. De mediane follow-up van patiënten in PR varieerde van 0,8 tot 19,8 jaar (mediaan 6,1 jaar). De helft was na 5 jaar nog in leven, 48% bleef ziektevrij na 5 jaar en 37% na 10 jaar (mediane ziektevrije overleving 4,2 jaar). Zoals verwacht hadden patiënten in CR een betere prognose dan patiënten in PR (5-jaarsoverleving 59 versus 51%, p=0,02). Patiënten in PR die alsnog een CR bereikten, bleken echter een vergelijkbare prognose te hebben als patiënten die direct in CR kwamen (5-jaarsoverleving 57%). De lokale controle was duidelijk beter na radiotherapie dan na tweedelijnschemotherapie (p=0,01). De overleving in de patiëntengroep die met radiotherapie was behandeld, was significant langer (63 versus 45%) dan na chemotherapie. Het mediane ziektevrije interval was 3 in plaats van 1 jaar (zie *Figuren 1* en *2*).



Figuur 2. Vergelijking van overleving na radiotherapie versus andere behandeling van patiënten in partiële remissie na 8 kuren, A. naar 'International Prognostic Index' (IPI), B. naar bulky ziekte, en C. naar extranodale ziekte. RT=radiotherapie. Dit figuur is met toestemming van Elsevier Science Inc. overgenomen uit referentie 21.

Vanwege de verschillen in prognostische factoren werd vervolgens de overleving vergeleken met meenemen van de factoren IPI, bulky en extranodale ziekte (zie *Figuur 2*). Patiënten in PR met een IPI lager dan 3 bleven significant langer ziektevrij en in leven met radiotherapie ($p=0,01$), terwijl de prognose bij een IPI van 3 of hoger zeer matig was, onafhankelijk van het type tweedelijnsbehandeling. De

prognose van stadium IV-patiënten was ook beter met radiotherapie ($p=0,03$) en een initieel positief beenmerg bleek geen argument om voor tweedelijnschemotherapie te kiezen. Het voordeel van radiotherapie was het grootst bij patiënten met initiële bulky ziekte of zonder extranodale NHL-lokalisaties. In de multivariate analyse bleek radiotherapie de enige significante factor: de kans om te overleven



Figuur 3. Multivariate analyse van prognostische factoren bij patiënten in partiële remissie. LDH=lactaatdehydrogenase, CHVmP/BV=cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide, prednison, bleomycine en vincristine, RT=radiotherapie, ASCT=autologe stamceltransplantatie. Dit figuur is met toestemming van Elsevier Science Inc. overgenomen uit referentie 21.

was 2 maal zo groot na radiotherapie als na andere behandelingen (zie *Figuur 3*, 'hazard ratio' 2,0; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,18-3,45).

Conclusie

In deze retrospectieve analyse van een groot EORTC-databestand van patiënten met gevorderd agressief NHL blijkt dat patiënten met restziekte buiten het beenmerg na 8 kuren chemotherapie effectief behandeld kunnen worden met radiotherapie. Bestraling bracht de helft van de patiënten in PR alsnog in CR, waarmee de prognose gelijk werd aan die voor patiënten in CR na 8 kuren. Patiënten met initieel beenmerg of andere extranodale lokalisaties hadden eveneens een betere prognose na bestraling dan met tweedelijnschemotherapie. Wel was het voordeel groter bij diegenen met alleen lymfklierlokalisaties of restziekte ter plaatse van de initiële bulky ziekte. Patiënten met een lagere IPI profiteerden het meest van bestraling. Patiënten met een initiële IPI van 3 of meer hebben waarschijnlijk een agressievere benadering nodig, mits leeftijd en conditie dit toelaten.

Natuurlijk vertroebelt het retrospectieve karakter de resultaten van deze studie, doch selectiebias kan de uitkomst 2 kanten op beïnvloeden. Of de jongere, fittere patiënten werden als betere kandidaten voor (hoge dosis) chemotherapie beschouwd, of diegenen met een slechtere prognose kregen eerder systemi-

sche therapie aangeboden. Gunstige prognostische factoren waren vaker aanwezig in de radiotherapiegroep (lage IPI, minder extranodale uitbreiding). De overlevingskansen waren echter in de vroege studies duidelijk slechter dan in de recentere 2001-studie. Juist in deze eerdere periode werd radiotherapie veel vaker gegeven. De beste manier om de rol van radiotherapie vast te stellen is in een multivariate analyse, waarin radiotherapie duidelijk onafhankelijk van andere prognostische factoren de overleving blijkt te verbeteren. Ook ASCT lijkt een alternatief, doch hierin schiet het aantal patiënten tekort. In totaal zijn slechts 16 patiënten met ASCT behandeld. Deze benadering werd pas in de jaren 90 van de vorige eeuw gangbaar en de meeste patiënten zijn ruim daarvoor behandeld. Een directe vergelijking tussen radiotherapie en ASCT is niet te maken.

Ondanks het feit dat de schaarse publicaties die er zijn over patiënten in PR, radiotherapie beschrijven als een goede tweedelijnsbehandeling, is dit niet meer voor iedereen de standaardbehandeling. Sinds de publicatie van de PARMA-groep wordt ASCT gezien als de beste tweedelijnsbenadering. Het is echter van groot belang te realiseren dat de PARMA-studie is ontworpen voor patiënten met recidief ziekte na een eerdere CR en dat alleen diegenen die reageerden op tweedelijnschemotherapie werden gerandomiseerd. Verder werd (volgens protocol) de helft van de patiënten tevens bestraald alvorens over te gaan tot ASCT. De PARMA-studie is dus noch

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Patiënten die na 8 kuren restziekte van agressief non-hodgkinlymfoom buiten het beenmerg hebben (partiële remissie; PR), hebben een relatief gunstige prognose.
2. Deze patiënten in PR kunnen met radiotherapie effectief behandeld worden.
3. De meerwaarde van autologe stamceltransplantatie bij patiënten in PR is (nog) niet aangetoond.

ontworpen voor patiënten in PR, noch kunnen resultaten hiernaartoe vertaald worden.

De definitie van PR is qua afmetingen nog hetzelfde, maar door de introductie van modernere beeldvorming is de interpretatie duidelijk veranderd. De PET blijkt een belangrijk instrument in het onderscheiden van necrotische resten en vitaal NHL. In het EORTC-cohort werd de responseevaluatie gebaseerd op CT, eventueel aangevuld met het verkrijgen van histologie. PET werd nog niet routinematig toegepast. Wellicht kunnen een aantal patiënten in het EORTC-cohort nu retrospectief als 'unconfirmed' CR genoemd worden. Gezien het feit dat vele patiënten toch recidiveerden en de afmetingen en respons na bestraling zorgvuldig zijn gescoord, vallen de meeste patiënten in PR wel binnen de huidige criteria van PR. Waarschijnlijk zal het aantal patiënten in PR dalen, gezien de betere resultaten binnen de eerste lijn en de responseevaluatie met behulp van PET. Desondanks lijkt een gerandomiseerd onderzoek waarin radiotherapie en ASCT worden vergeleken als tweedelijnsbehandeling voor patiënten in PR (IPI<3) met een persisterende, maar beperkte positieve PET, in de toekomst waardevol.

Referenties

1. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-6.
2. Schmitz N, Kloess M, Reiser M, Berdel WE, Metzner B, Dorken B, for the German High-Grade Non Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Four versus six courses of a dose-escalated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus etoposide (mega-CHOEP) and autologous stem cell transplantation. *Cancer* 2006;106:136-45.

3. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.

4. Vose JM. High-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998;9:S1-3.

5. Nademanee A, Molina A, Dagens A, Snyder DS, O'Donnell MR, Parker P, et al. Autologous stem-cell transplantation for poor-risk and relapsed intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2000;1:46-54.

6. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-5.

7. Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, Carroll G, Hagenbeek A, Loeffler M, et al. International Consensus Conference on high-dose therapy with hematopoietic stem-cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: report of the jury. *Ann Oncol* 1999;1:13-9.

8. Wadhwa PD, Fu P, Koc ON, Cooper BW, Fox RM, Creger RJ, et al. High-dose carmustine, etoposide, and cisplatin for autologous stem cell transplantation with or without involved-field radiation for relapsed/refractory lymphoma: an effective regimen with low morbidity and mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:13-22.

9. Wirth A, Prince HM, Wolf M, Stone JM, Matthews J, Gibson J, et al. Optimal scheduling to reduce morbidity of involved field radiotherapy with transplantation for lymphomas: a prospective Australasian Leukaemia and Lymphoma Group Study. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:291-8.

10. Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, Glick JH. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004;22:3032-8.

11. Wilder RB, Rodriguez MA, Tucker SL, Ha CS, Hess MA, Cabanillas FF, et al. Radiation therapy after a partial response to CHOP chemotherapy for aggressive lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:743-9.
12. Schlembach PJ, Wilder RB, Tucker SL, Ha CS, Rodriguez MA, Hess MA, et al. Impact of involved field radiotherapy after CHOP-based chemotherapy on stage III-IV, intermediate grade and large-cell immunoblastic lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1107-10.
13. Carde P, Meerwaldt JH, Van Glabbeke M, Somers R, Monconduit M, Thomas J, et al. Superiority of second over first generation chemotherapy in a randomized trial for stage III-IV intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the 1980-1985 EORTC trial. The EORTC Lymphoma Group. *Ann Oncology* 1992;2:431-5.
14. Somers R, Carde P, Thomas J, Tirelli U, Keuning JJ, Bron D, et al. EORTC study of non-Hodgkin's lymphoma: phase III study comparing CHVP-VB and ProMACE-MOPP in patients with stage II, III, and IV intermediate- and high-grade lymphoma. *Ann Oncology* 1994;5 (S2):85-9.
15. Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Anastasopoulou A, Bron D, Roozendaal KJ, Noordijk EM, et al. Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:22-30.
16. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.
17. Freeman DH. *Applied categorical data analysis. Vol.79 of Statistics: Textbooks and monographs.* Marcel Dekker Publishers. New York, 1987.
18. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457.
19. Moser EC, Noordijk EM, Van Glabbeke M, Tirelli U, Baars JW, Thomas J, et al. Long term efficacy of the CHVP/BV regimen used for aggressive Non Hodgkin's Lymphoma across three randomized EORTC-trials. *Eur J Cancer* 2004;40:474-80.
20. Cox DR. *Regression models and life-tables.* J Royal Stat Soc Ser B 1972;334:187-202.
21. Moser EC, Kluin-Nelemans JC, Carde P, Meerwaldt JH,

Tirelli U, Aleman BM, et al. Impact of involved field radiotherapy in partial response after doxorubicin-based chemotherapy for advanced aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1168-77.

Ontvangen 28 augustus 2006, geaccepteerd 8 december 2006.

Correspondentieadres

Mw. dr. E.C. Moser, radiotherapeut-oncoloog

Centre Hospitalier de Cornouaille
Afdeling Radiotherapie
BP 1757 29107
Quimper CEDEX
Frankrijk

Prof. dr. E.M. Noordijk, radiotherapeut-oncoloog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Radiotherapie
Postbus 9600
2300 RC Leiden

Mw. prof. dr. J.C. Kluin-Nelemans, internist-hematoloog

Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Hematologie
Postbus 30001
9700 RB Groningen
Tel.: 050 361 61 61
E-mailadres: j.c.kluin@int.umcg.nl

*Correspondentie graag richten aan
mw. prof. dr. J.C. Kluin-Nelemans.*

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: KWF.