



Ist die Strahlentherapie beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom obsolet?

Eine radioonkologische Betrachtung der UNFOLDER-Studie

Michael Oertel¹ · Hans Theodor Eich¹

Angenommen: 23. Oktober 2023 / Online publiziert: 14. November 2023
© The Author(s) 2023

Hintergrund Die Rolle der konsolidierenden Radiotherapie (RT) in der Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) wird kontrovers diskutiert [1]. Traditionell basiert die Indikationsstellung auf prächemotherapeutischen Risikofaktoren wie einem extralymphatischen Befall oder einem Bulk (in Deutschland i. d. R. definiert als maximaler Befalldurchmesser $\geq 7,5$ cm; [2, 3]). Neure Studien verfolgen einen PET-stratifizierten Ansatz, bei dem die RT auf PET-positive Restbefunde limitiert wird [4]. Angesichts der heterogenen Datenlage liefert die nun voll publizierte UNFOLDER-Studie zusätzliche Informationen [5].

Methode und Patientengut Zwischen Januar 2006 und November 2015 wurden Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren mit einem aggressiven B-Zell-Lymphom rekrutiert, die entweder genau einen Risikofaktor gemäß altersadjustiertem internationalem Prognoseindex (aaPI) aufwiesen (erhöhte LDH, ECOG-Status 2 oder 3, Ann-Arbor-Stadium III oder IV) oder bei aaPI=0 einen initialen Bulkbefall hatten. Es fand eine Randomisierung in einem 2×2-Design statt, bei dem einerseits die Akzelerierung der Chemotherapie (zweiwöchentliche vs. dreiwöchentliche Immunchemo-

therapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin und Prednisolon [R-CHOP]) sowie die Rolle der RT untersucht wurde. In einem Arm wurde eine konsolidierende Involved-field-RT mit 39,6 Gy bei Patienten mit Bulk bzw. extralymphatischem Befall durchgeführt, während in einem anderen auf sie verzichtet wurde.

Insgesamt wurden 700 Patienten mit einem medianen Alter von 47 Jahren eingeschlossen, von denen 89 % ein DLBCL hatten. Bezüglich des Risikoprofils wiesen 83 % einen aaPI von 1 auf, 42 % eine erhöhte LDH, 57 % einen Bulk und 47 % einen extralymphatischen Befall. Die mediane Nachbeobachtung betrug 66 Monate.

Ergebnisse Der Einsatz der RT war mit einer signifikanten Verbesserung des ereignisfreien Überlebens (EFS) nach 3 Jahren verbunden, nämlich 84 % mit RT (95 %-Konfidenzintervall [CI] 80–89 %) vs. 68 % ohne RT (95 %-CI 61–76 %; $p=0,0012$). Dies ergab sich vor allem durch die im RT-Arm erhöhte Rate von Komplettremissionen (90 % vs. 79 % im Beobachtungsarm) und erniedrigte Rate von partiellen Remissionen (2 % vs. 11 %).

Sowohl bezüglich des progressionsfreien (PFS) als auch des Gesamtüberlebens (OS) waren nach 3 Jahren keine signifikanten Unterschiede festzustellen (PFS: 89 % vs. 81 %; $p=0,22$; OS: 93 % vs. 93 %; $p=0,51$). Dies wurde in Subgruppenanalysen der einzelnen Behandlungsarme sowie bei getrennter Betrachtung von extralymphatischem Befall bzw. Patienten in Komplettremission bestätigt. Die RT wurde in der Regel gut vertragen mit 1–3 % Toxizitäten von Grad 3–4.

Schlussfolgerungen der Autoren Eine konsolidierende RT führte bei Patienten mit DLBCL im intermediären Risiko-profil zur Verbesserung des EFS ohne Einfluss auf PFS oder

Originalpublikation Thurner L, Ziepert M, Berdel C et al (2023) Radiation and Dose-densification of R-CHOP in Aggressive B-cell Lymphoma With Intermediate Prognosis: The UNFOLDER Study. *HemaSphere* 7:e904. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000904>.

✉ Michael Oertel
michael.oertel@ukmuenster.de

¹ Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster (UKM), Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster, Deutschland

OS. Insofern bliebe die Rolle der RT bei diesen Patienten noch zu bestimmen.

Kommentar

Aus unserer Sicht sind folgende Aspekte für die Diskussion relevant:

- Die alleinige Verbesserung des EFS wirkt auf den ersten Blick ernüchternd. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass es sich hierbei um den primären Endpunkt handelte, auf den die Studie gepowert war. Es handelte sich um einen Kompositendpunkt, definiert als Zeit bis zu einem der folgenden Ereignisse: Progression unter Therapie, keine Veränderung, Beendigung der Therapie wegen Toxizität ohne Komplettremission, keine Komplettremission am Ende der Therapie, Rezidiv nach Komplettremission, Tod (jeder Ursache) oder Applikation einer zusätzlichen Therapie. Dies macht die Interpretation herausfordernd.
- Bereits in einer Interimsanalyse hatte sich die Verbesserung des EFS durch den Einsatz der RT gezeigt, was zum vorzeitigen Schluss der Studienarme ohne RT führte; entsprechend sind diese mit jeweils 81 Patienten nur ca. halb so groß wie die RT-Arme (150 bzw. 155 Patienten). Anschließend wurde die zusätzliche RT in den Beobachtungsarmen nicht mehr als zusätzliche Therapie gezählt, sodass im Grunde ein Cross-over der Studienarme vorlag.
- Von den 700 eingeschlossenen Patienten wurden 229 als nicht bestrahlungsfähig eingestuft und separat analysiert. Protokollgemäß wurden extralymphatische Befälle in Knochenmark, Lunge, Leber, Nieren, Dünndarm und Kolon sowie Aszites, Pleura- und Perikardergüsse nicht bestrahlt.
- Eine Subanalyse zum Einfluss der unterschiedlichen extralymphatischen Befälle ist kaum möglich, da sich hier ein breites Spektrum zeigte: Bei den bestrahlbaren Patienten dominierten ossäre (11–14 %) und Weichteilbefälle (11–19 %).
- Allgemein weist das analysierte Patientenkollektiv mit einem aaPI=0–1 eine gute Langzeitprognose auf. Bei Patienten mit aaPI=0 ohne Bulkbefall konnte die FLYER-Studie eine Nichtunterlegenheit von 4×R-CHOP+2 Zyklen alleiniges Rituximab gegenüber dem intensiveren 6×R-CHOP zeigen, mit einem resultierenden 3-Jahres-PFS von 96 % [6].
- Rückschlüsse auf ältere Patienten [2] oder junge Hochrisikopatienten mit erhöhtem aaPI [7] lassen sich aus der UNFOLDER-Studie gemäß den Einschlusskriterien nicht ableiten.
- Eine Durchführung einer PET-CT war nicht Studienbestandteil. Trotzdem wurden 130 FDG-PET Untersuchun-

gen durchgeführt; vor allem in den RT-Armen (70,1 %) und meist zum Restaging nach Systemtherapie (76 %). In insgesamt 13 Fällen habe sich durch die Ergebnisse die Therapieentscheidung geändert.

- Der metabolische Status nach Systemtherapie gewinnt zunehmende Bedeutung: Eine gepoolte Analyse von Patienten mit DLBCL aus British Columbia zeigte, dass bei PET-positivem Restbefund nach R-CHOP eine signifikante Verschlechterung des (Gesamt-)Überlebens zu erwarten ist (3-Jahres-OS: 87 % vs. 64 %). Eine nachfolgende RT konnte diese prognostische Verschlechterung nahezu kompensieren [4]. Dem trägt auch die Deutsche S3-Leitlinie Rechnung, nach der Patienten mit PET-positivem Restbefund nachbestrahlt werden sollen. Wichtig: Eine Empfehlung für Patienten mit PET-negativem Befund gibt es nicht, sodass hier eine konsolidierende RT oder die Nachsorge möglich ist [8].
- Allgemein ist gegenüber einem dichotomen Vorgehen (RT „ja“ oder „nein“) eine differenzierte und risikoadaptierte Indikationsstellung vorzuziehen, die vor Kurzem in einem Editorial des *Red Journals* skizziert wurde [9], Kommentar: [10].

Schlussfolgerung Aufgrund der genannten Einschränkungen und des vorzeitigen Rekrutierungsstopps der Nichtbestrahlungsarme ist eine vorsichtige Interpretation der Studienergebnisse der UNFOLDER-Studie notwendig. Zusammenfassend sollte die Indikation zur RT individualisiert erfolgen und hierbei Patientenalter, aaPI, prächemotherapeutische Risikofaktoren sowie das Ansprechen nach Systemtherapie differenziert aufgreifen.

Michael Oertel und Hans Theodor Eich, Münster

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M. Oertel und H.T. Eich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Oertel M, Berdel C, Held G et al (2023) The new German evidence-based guideline on diffuse large B-cell lymphoma-key aspects for radiation oncologists. *Strahlenther Onkol* 199:115–120
2. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al (2008) Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 9:105–116
3. Held G, Zeynalova S, Murawski N et al (2013) Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol* 31:4115–4122
4. Freeman CL, Savage KJ, Villa DR et al (2021) Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 137:929–938
5. Thurner L, Ziepert M, Berdel C et al (2023) Radiation and Dose-densification of R-CHOP in Aggressive B-cell Lymphoma With Intermediate Prognosis: The UNFOLDER Study. *HemaSphere* 7:e904. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000904>
6. Poeschel V, Held G, Ziepert M et al (2019) Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 394:2271–2281
7. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M et al (2012) Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 13:1250–1259
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl/>; Zugegriffen: 25. Nov. 2022
9. Campbell BA, Bakst RL, Milgrom SA, Seymour JF (2022) Balancing the Therapeutic Ratio in DLBCL Requires Appropriate, Individualized Patient Selection Rather Than Broad Elimination of Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 113:479–488. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.02.017>
10. Oertel M, Eich HT (2023) In Regard to Campbell et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 116:468–469

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.