

# Refresherkurs Hodgkin Lymphom

DEGRO 2023

Univ.-Prof. Dr. med. H.T. Eich  
Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie  
Universitätsklinikum Münster



# Gliederung

- Demographie und Risikofaktoren
- frühe Stadien
- fortgeschrittenes Stadium
- Konturierung
- Ausblick

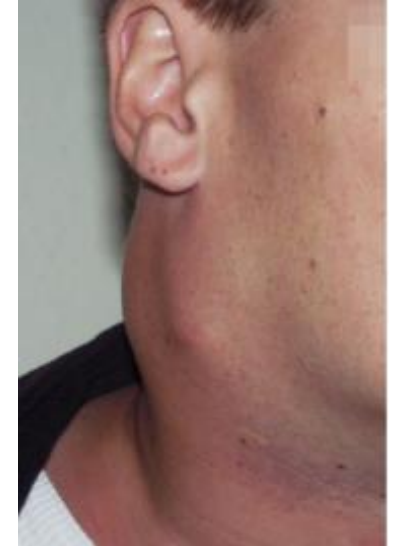


## Disclaimer

Der Vortragende erhielt eine Projektförderung der Deutschen Krebshilfe zur Qualitätsanalyse der Radiotherapie in den HD 16 und 17 Studien der GHSB.

# Demographie und Risikofaktoren

- Ca. 2,500 Neuerkrankungen/a in D
- 2 „Altersgipfel“: 15-30 Jahre und > 60 Jahre
- Nicht schmerzhaftes Lymphknotenschwellung
- Unspezifische Symptome: Leistungsabfall, B-Symptome
- Hohe Heilungsrate > 90 % Langzeitüberleben



# Klassifikation: Ann-Arbor

Stadium I	1 Lymphknotenregion/1 Extranodalbefall
Stadium II	LK-/Extranodalbefall auf einer Zwerchfellseite (supra- vs. Infradiaphragmal)
Stadium III	LK-/Extranodalbefall auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	diffuser oder disseminierter Befall
Zusatz A	<i>keine B-Symptome</i>
Zusatz B	<i>B Symptome (Fieber &gt; 38°C und /oder Nachtschweiß und /oder Gewichtsverlust)</i>

# Risikofaktoren

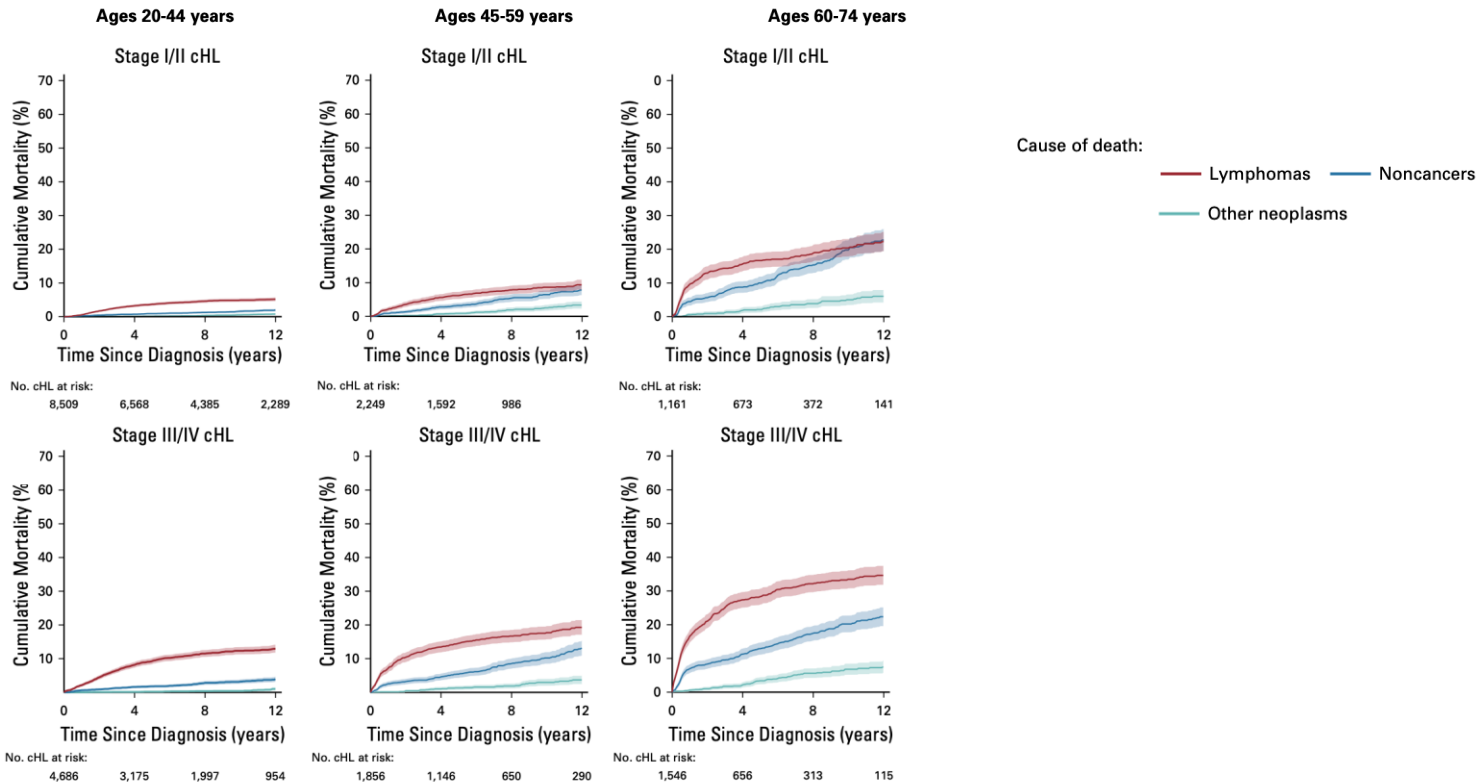
- Befall von  $\geq 3$  Lymphknotenarealen
- hohe BSG
- großer Mediastinaltumor
- extranodaler Befall (z.B. Lunge, Knochen....)
- Weitere: B-Symptomatik, Alter ( $> 60$  a)

# GHSG Stadien

	Stadium (Ann Arbor)			
Risikofaktor	IA, IB, IIA	IIB	IIIA, IIIB	IVA, IVB
Keine	<b>Early favorable</b>		<b>Advanced</b>	
≥ 3 LK-Areale	<b>Early unfavorable</b>			
Erhöhte BSG				
Mediastinaler Bulk				
Extranodaler Befall				



# Altersstratifikation



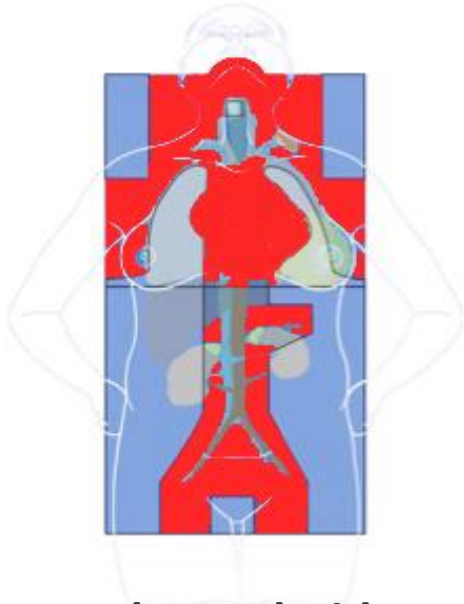


# Early Stages



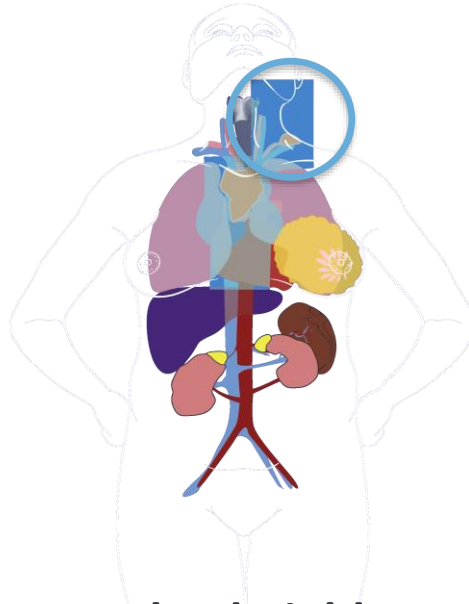
# Evolution der RT-Felder

1970



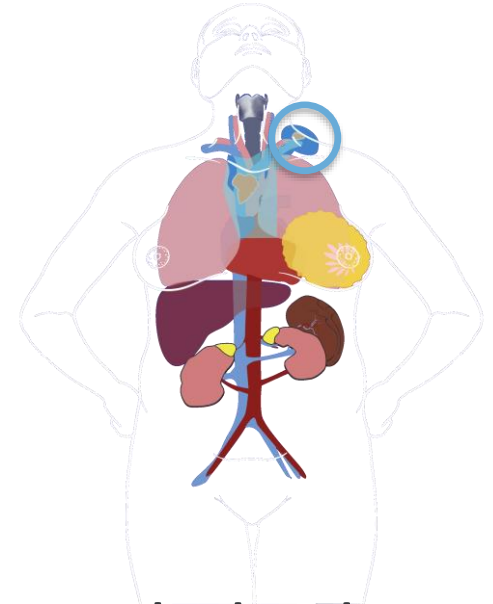
**Total Lymphoid RT**  
**44 Gy**

1995



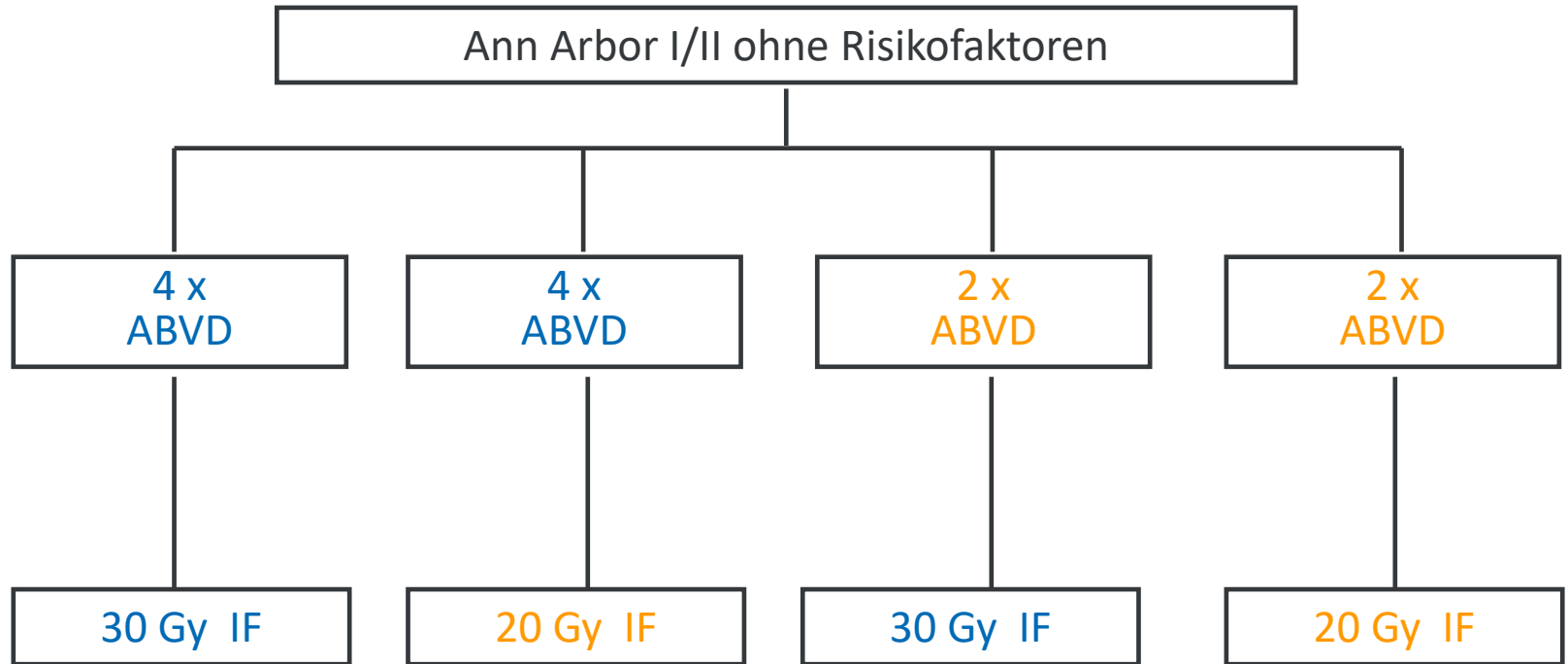
**Involved-Field RT**  
**36 Gy**

2008



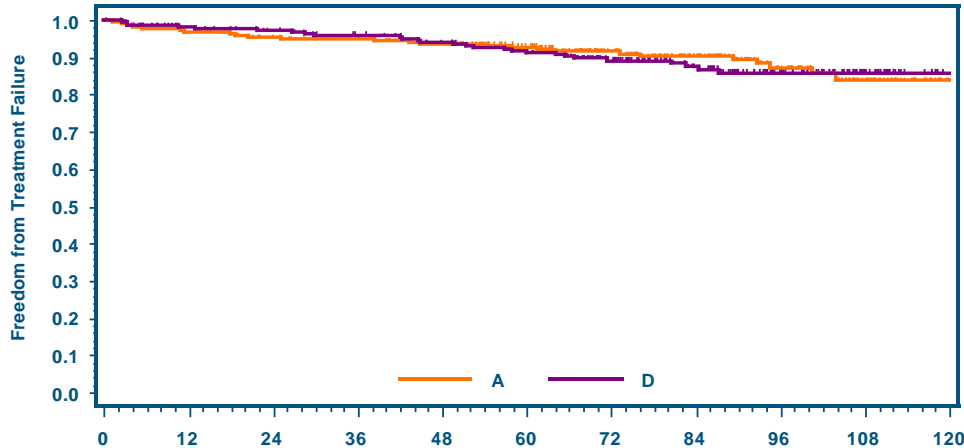
**Involved-Node RT**  
**20-30 Gy**

# GHSG HD10



# GHSG HD 10 – schwächster vs. stärkster Arm

HD10, arms A vs. D (ITT)



	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Pts. at Risk											
A	298	277	264	255	239	217	167	121	74	35	3
D	299	275	265	252	239	199	151	110	66	28	4

Nach 5 Jahren:

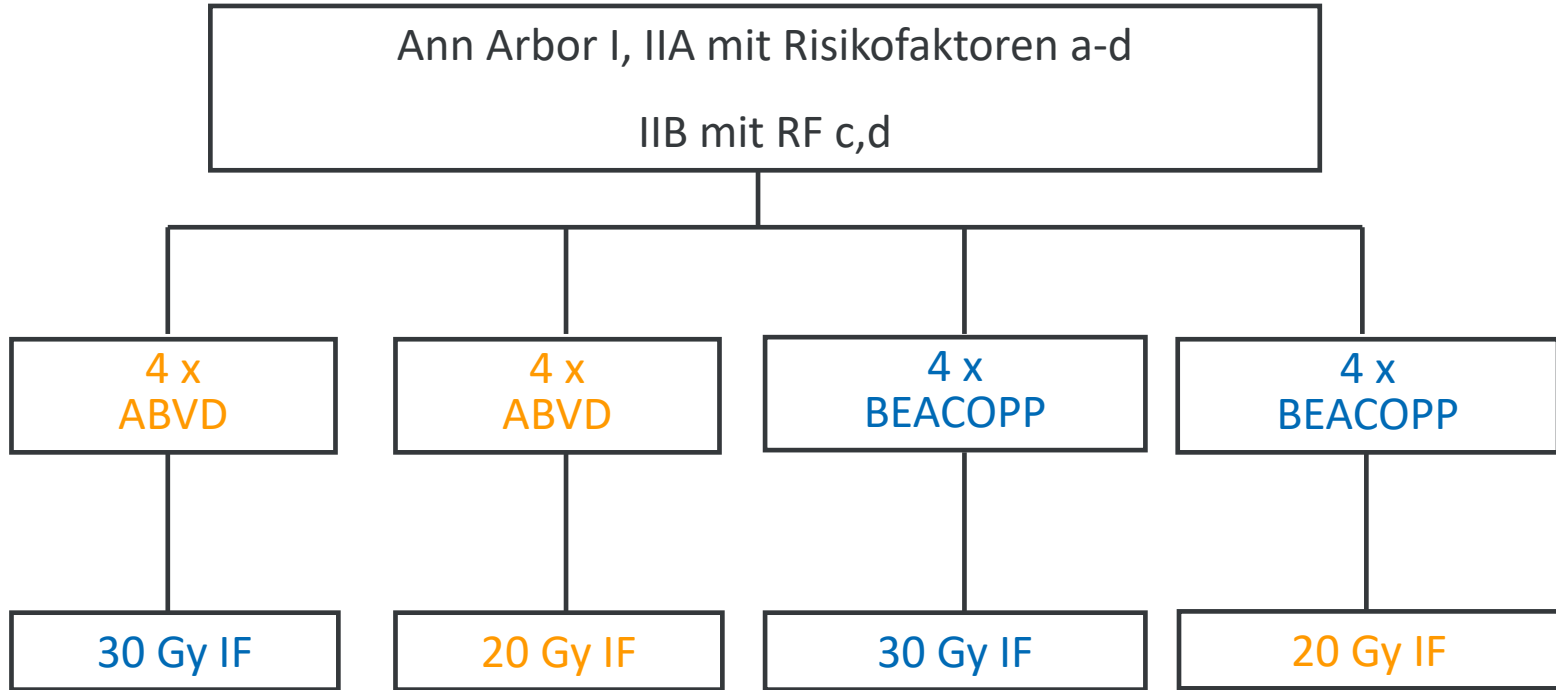
4 x ABVD + 30 Gy IFRT: 92.8% FFTF

2 x ABVD + 20 Gy IFRT: 91.2% FFTF

Differenz -1,6%; 95% CI [-6,3%; 3,1%]

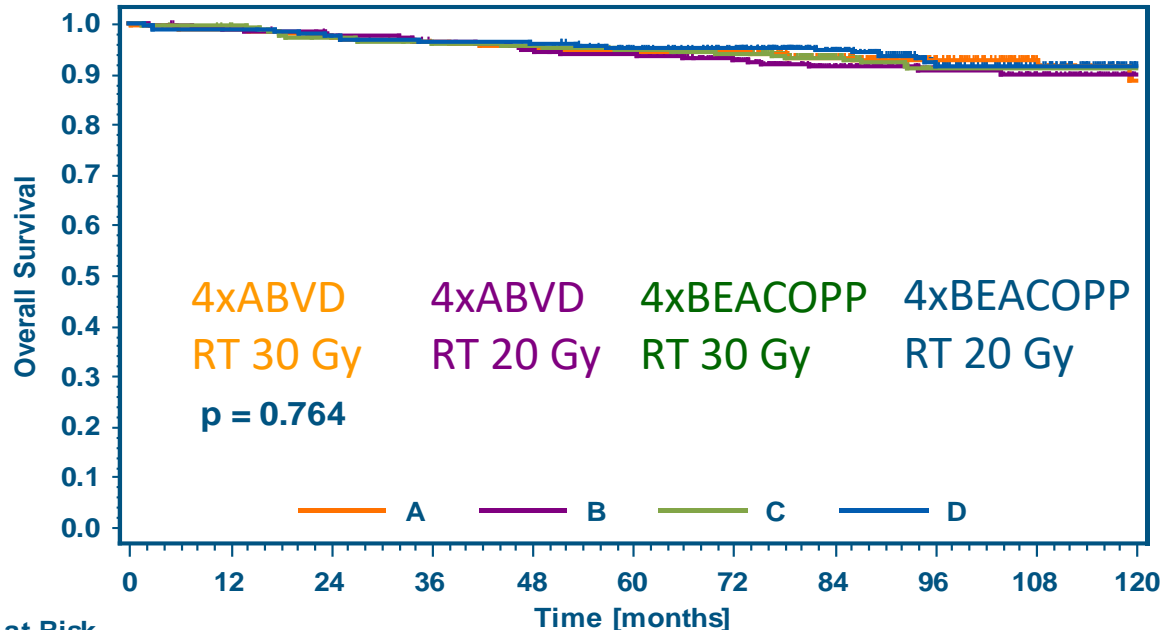
➔ Definition von 2 Zyklen ABVD + 20 Gy IFRT als (damaliger) Therapiestandard

# GHSG HD11



Risikofaktoren: a) mediastinaler Bulk; b) extranodaler Befall; c) hohe BSG; d) mind. 3 LK-Areale

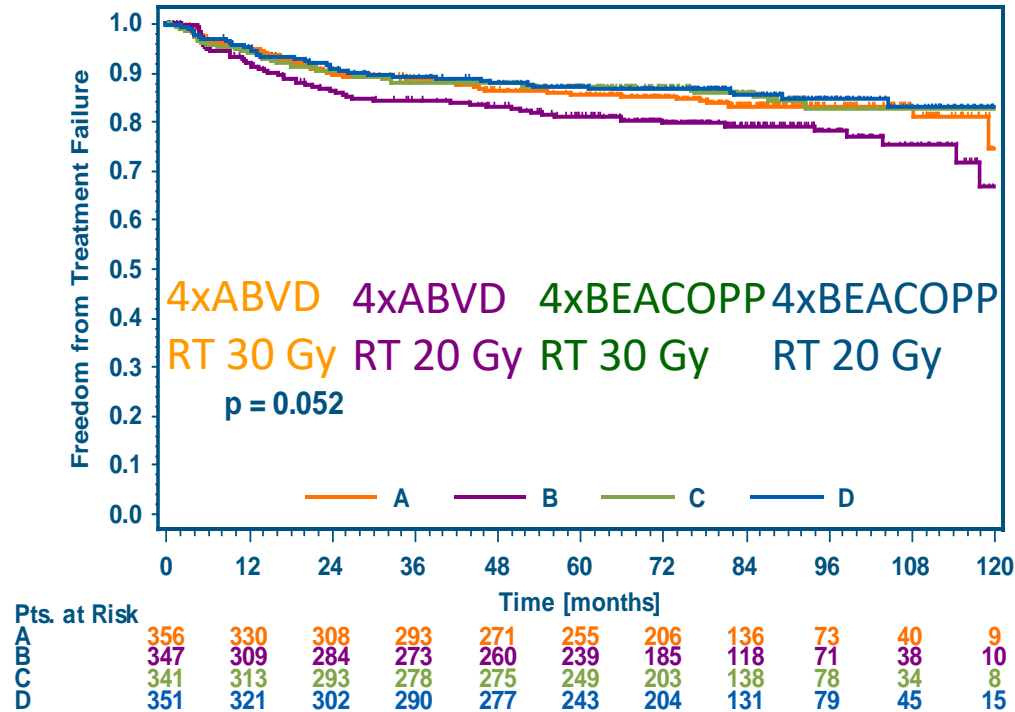
# HD 11 – Gesamtüberleben



Pts. at Risk

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
A	356	350	344	336	331	321	279	206	130	76	30
B	347	340	334	328	321	312	269	196	131	68	20
C	341	335	325	321	318	305	272	201	134	64	16
D	351	344	339	332	331	312	287	210	134	74	19

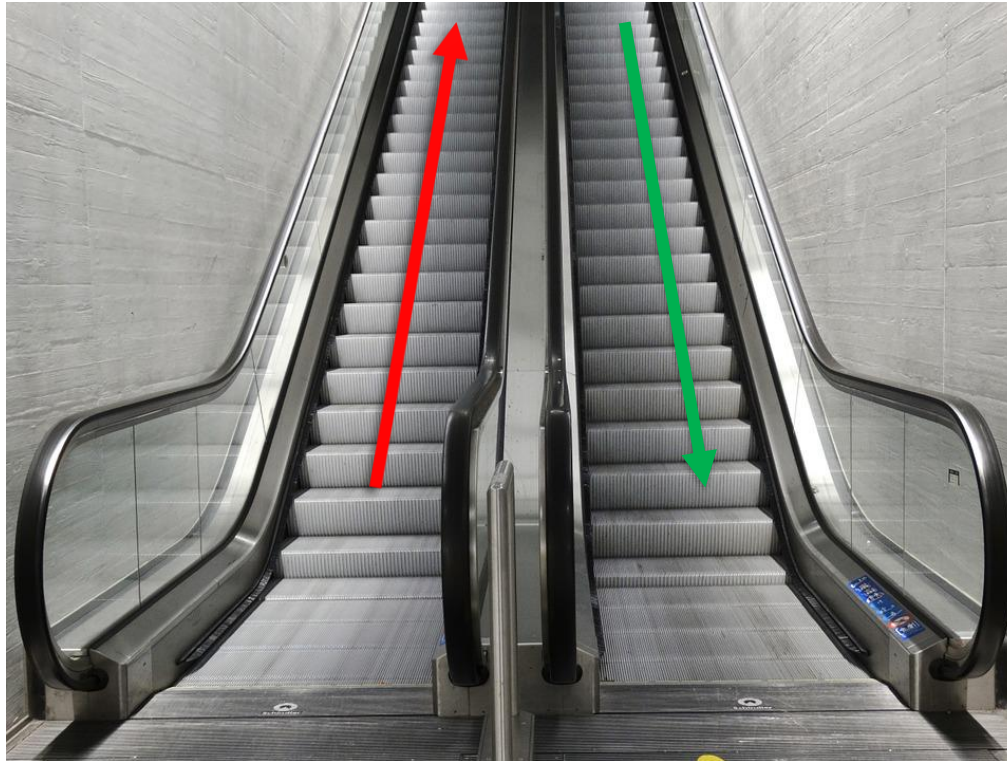
# HD11 – FFTF



→ De-Eskalation  
nicht für alle  
Patienten  
möglich!

# PET-stratifizierte Therapie

Eskalation

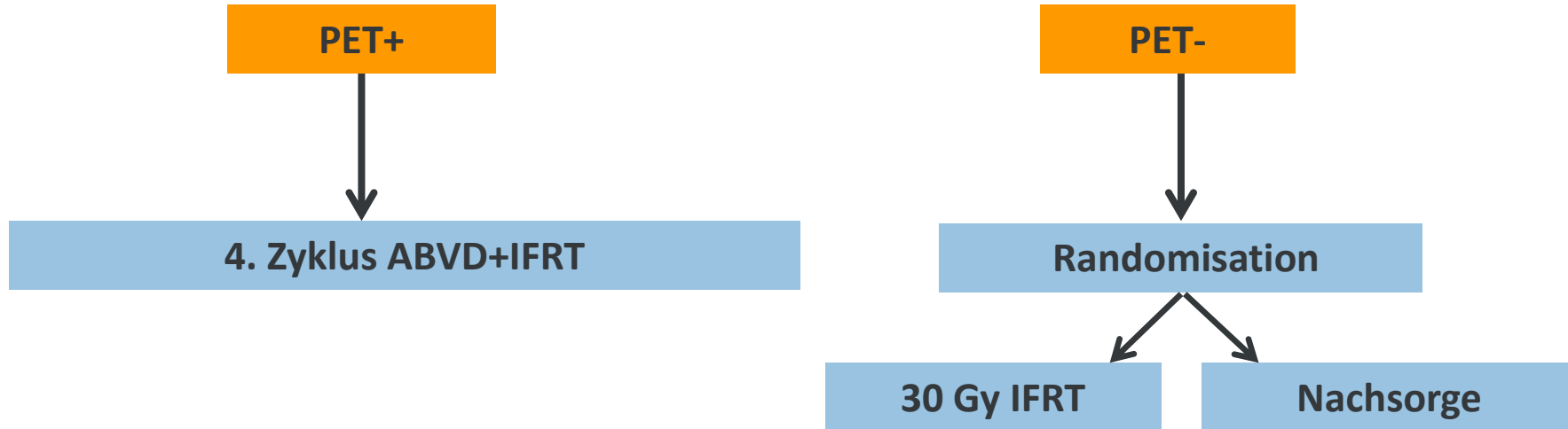


De-Eskalation



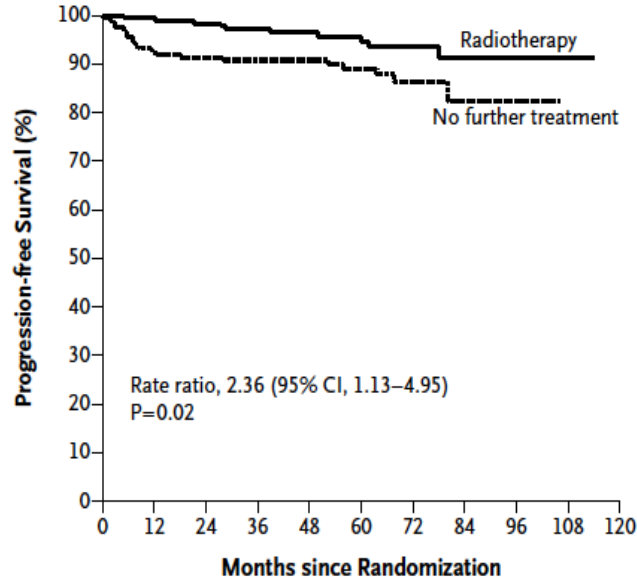
# UK RAPID TRIAL

- Stadium I-IIA (kein bulk)
- Initiale Behandlung: 3 Zyklen ABVD
- Danach Re-Staging: PET-CT bei Ansprechen (DS mind. 3=pos.)



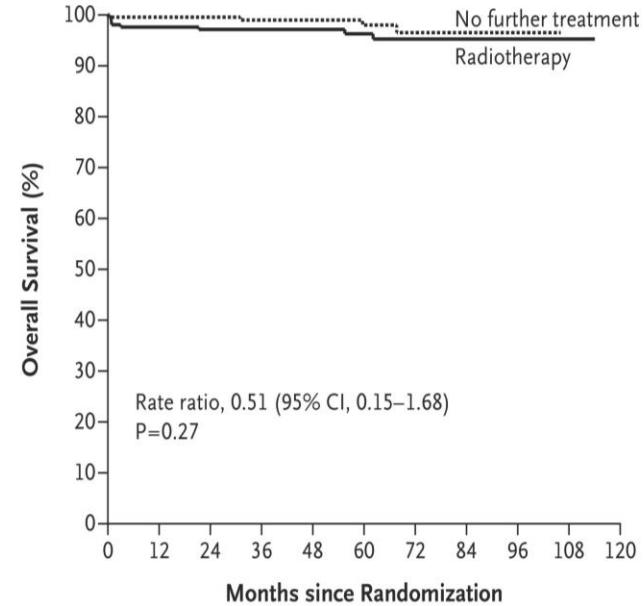
# UK RAPID TRIAL

## B Per-Protocol Analysis



### No. at Risk

Radiotherapy	183	180	172	161	130	99	58	33	13	2	0
No further treatment	209	202	194	165	139	97	56	18	6	0	0

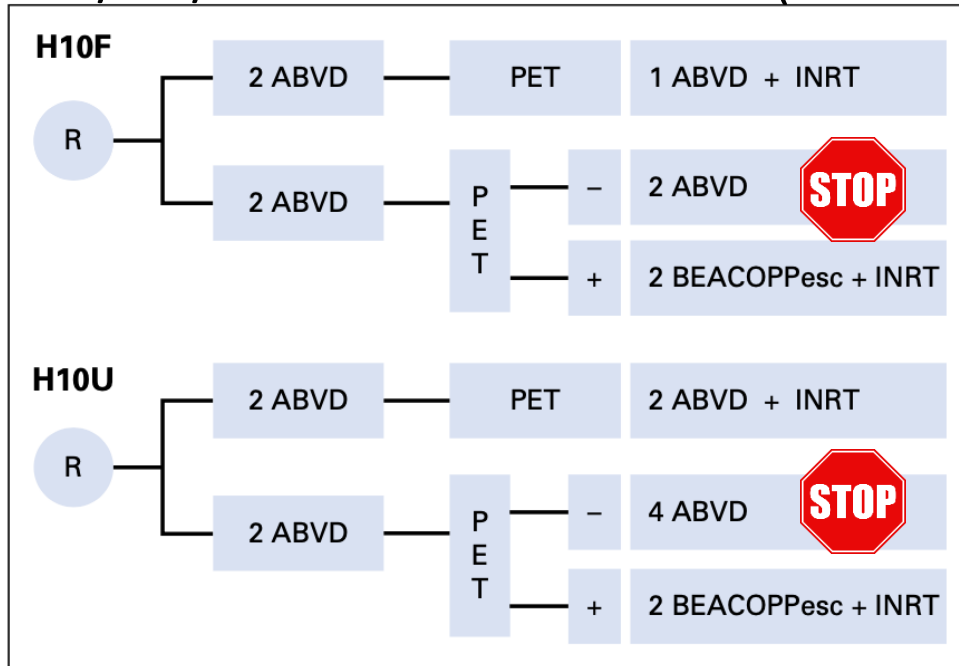


### No. at Risk

Radiotherapy	209	200	191	175	139	103	60	34	13	2	0
No further treatment	211	204	196	167	140	97	56	18	6	0	0

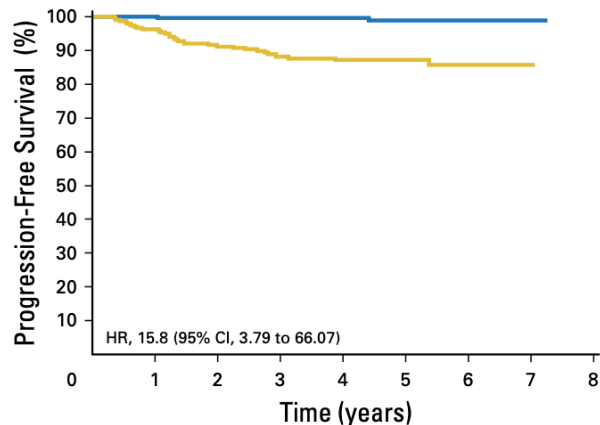
# EORTC/GELA/FIL H10 Study

- St. I/II +/- EORTC-Risikofaktoren (Alter mind. 50 a statt E-Befall)

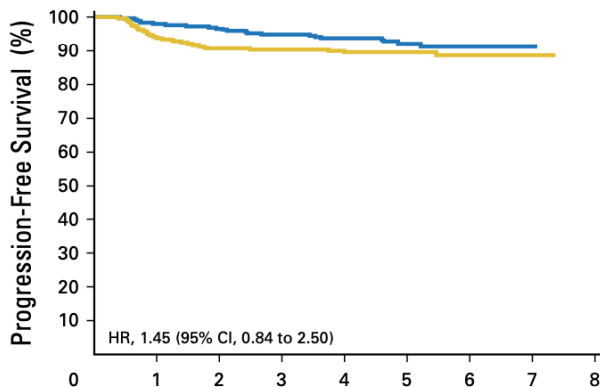


# EORTC H10 RT vs. Chemotherapie-only

favorable



unfavorable



5-J PFS	fav.	unfav.
ABVD+INRT	<b>99 %</b>	92,1 %
ABVD only	<b>87,1 %</b>	89,1 %

O	n	No. at risk:							
2	227	223	221	216	203	112	25	2	— ABVD + INRT
31	238	228	214	198	177	105	29	2	— ABVD only

# EORTC H10 Rezidivmuster

## Favorable

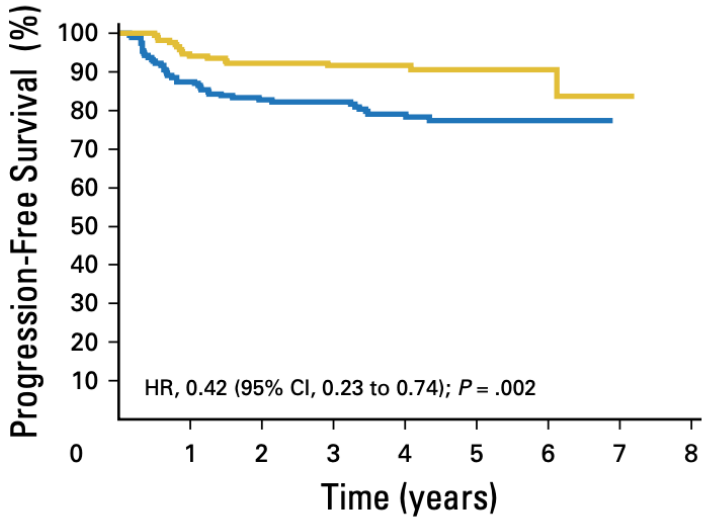
Rezidive	Infield	Outfield	komb.
ABVD+INRT	0	1	1
ABVD only	22	5	3

## Unfavorable

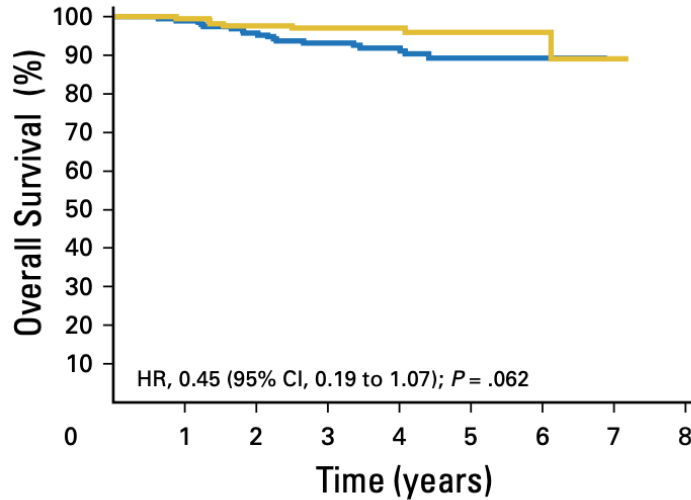
Rezidive	Infield	Outfield	komb.
ABVD+INRT	5	4	6
ABVD only	20	4	6

**Insbesondere infield-  
Progressionen verhindert  
→ weitere Progression  
hiervon ausgehend**

# PET-positive Patienten (gepoolt favorable+unfavorable)

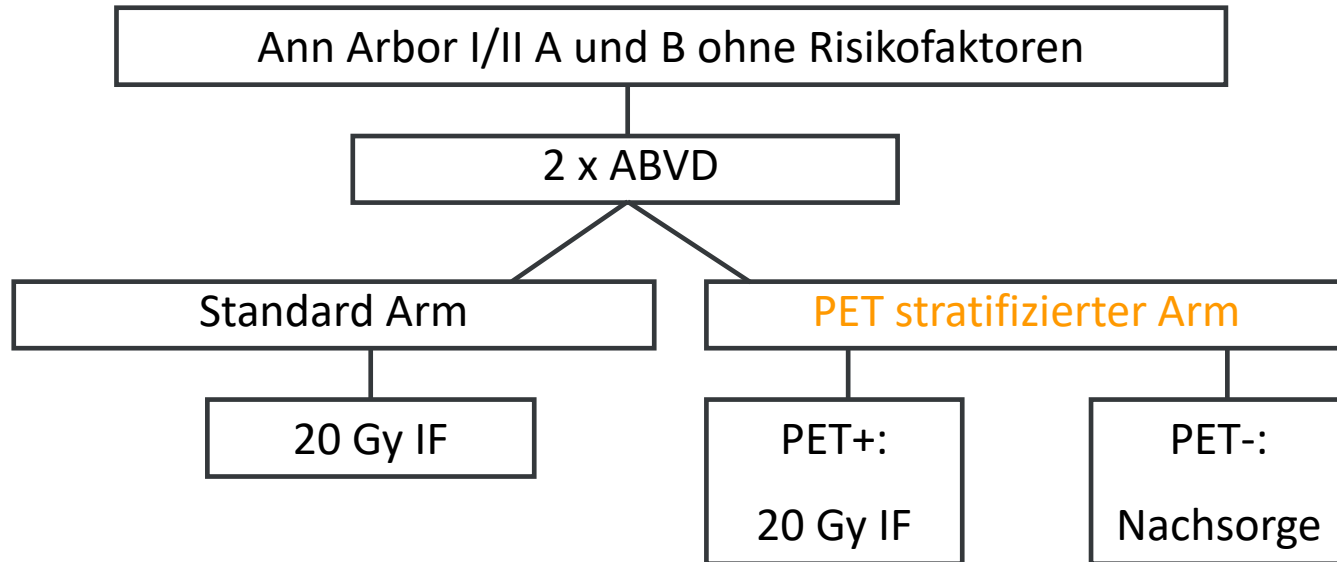


O	n	No. at risk:								
41	192	167	156	147	105	57	21	0	— ABVD + INRT	
16	169	157	152	141	95	61	14	1	— BEACOPPesc + INRT	



O	n	No. at risk:								
18	192	189	181	167	119	65	24	0	— ABVD + INRT	
7	169	166	161	149	101	63	15	1	— BEACOPPesc + INRT	

# GHSG HD 16



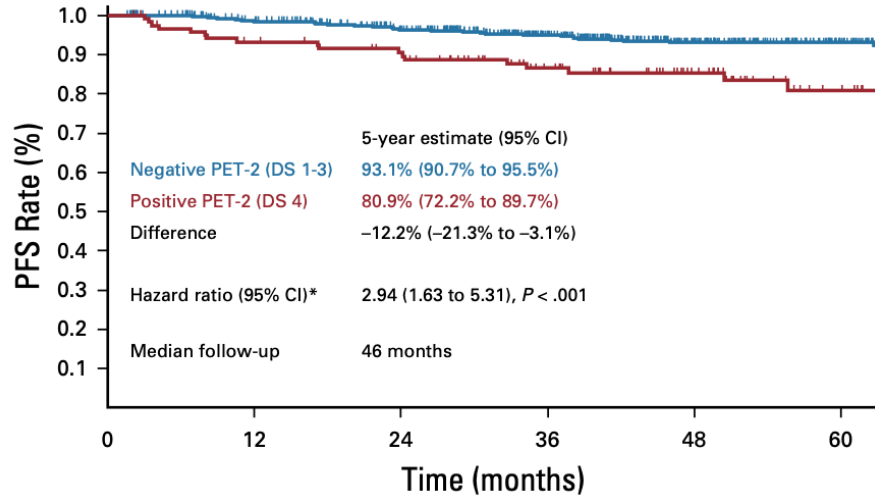
# GHSG HD 16

Fragestellungen:

- Einfluss interim-PET Ergebnis auf Prognose?
- Einfluss konsolidierende Radiotherapie?

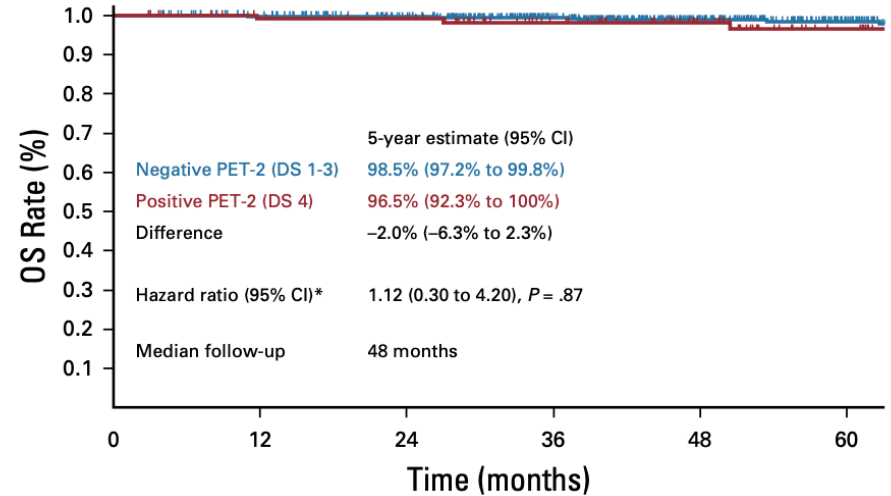


# HD16 – PET-Fragestellung



No. at risk (No. censored):

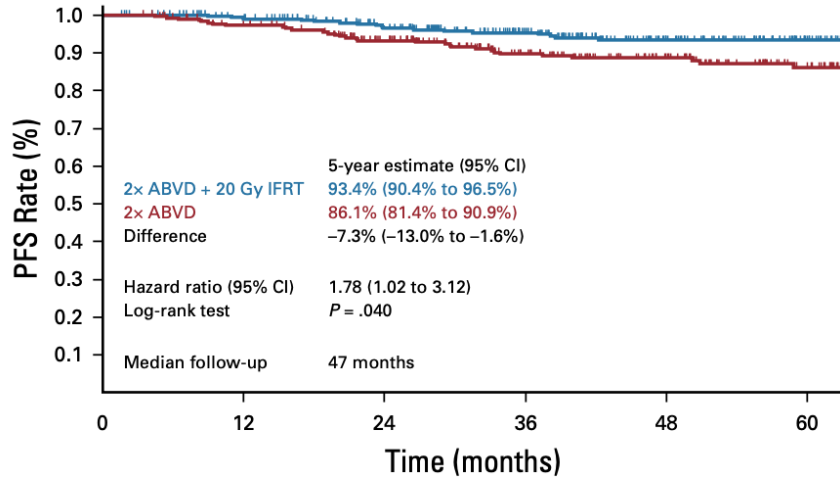
571 (0)	524 (40)	464 (88)	360 (186)	246 (294)	150 (390)
122 (0)	107 (7)	98 (13)	76 (31)	52 (54)	28 (76)



No. at risk (No. censored):

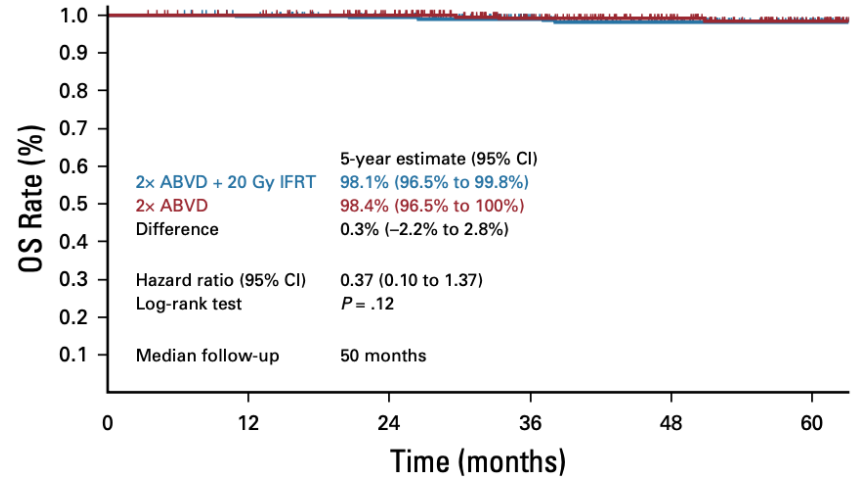
571 (0)	547 (23)	501 (68)	396 (172)	283 (283)	181 (384)
122 (0)	114 (7)	110 (11)	86 (34)	65 (55)	38 (81)

# HD 16 – Verzicht auf Radiotherapie?



No. at risk (No. censored):

328 (0)	307 (19)	268 (50)	212 (103)	149 (162)	97 (214)
300 (0)	280 (12)	239 (42)	179 (94)	134 (137)	85 (183)

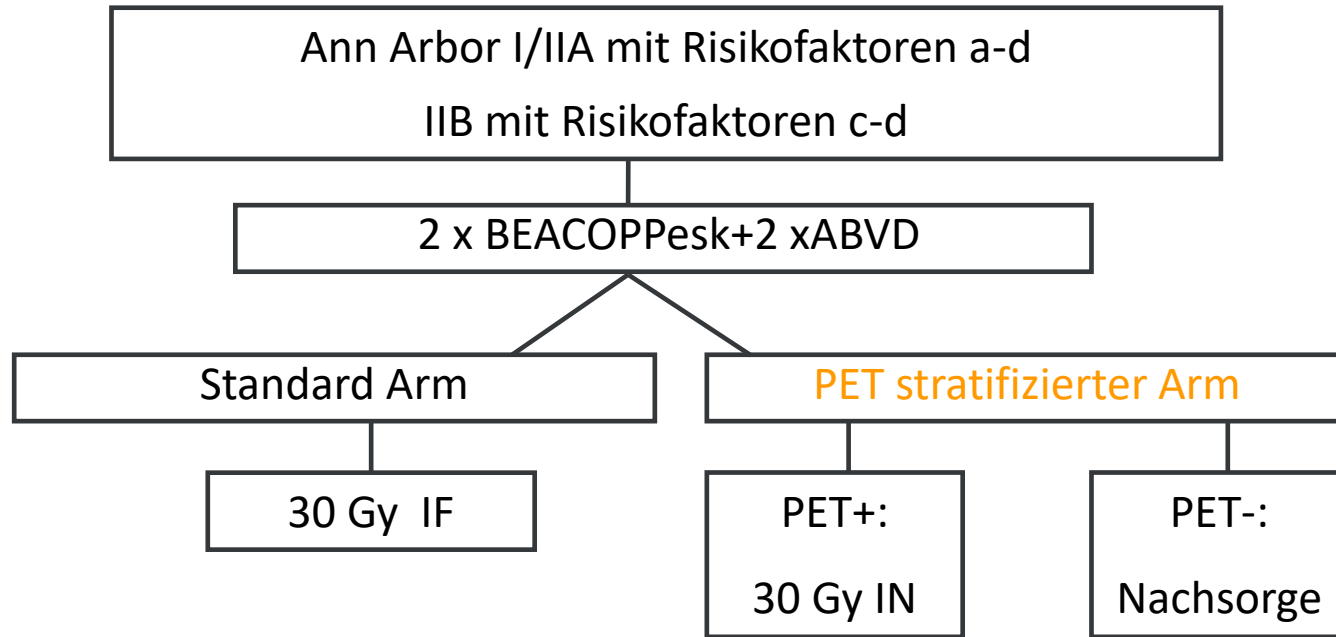


No. at risk (No. censored):

328 (0)	318 (9)	287 (39)	229 (96)	173 (150)	118 (205)
300 (0)	291 (9)	267 (33)	204 (94)	152 (146)	104 (193)

➔ Verzicht auf Radiotherapie mit sign. verringertem PFS

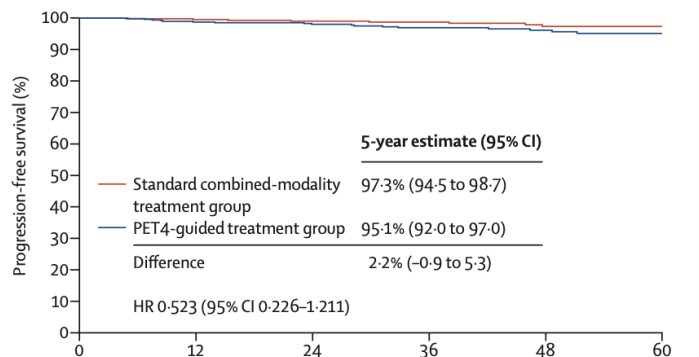
# GHSG HD 17



Risikofaktoren: a) mediastinaler Bulk; b) extranodaler Befall; c) hohe BSG; d) mind. 3 LK-Areale

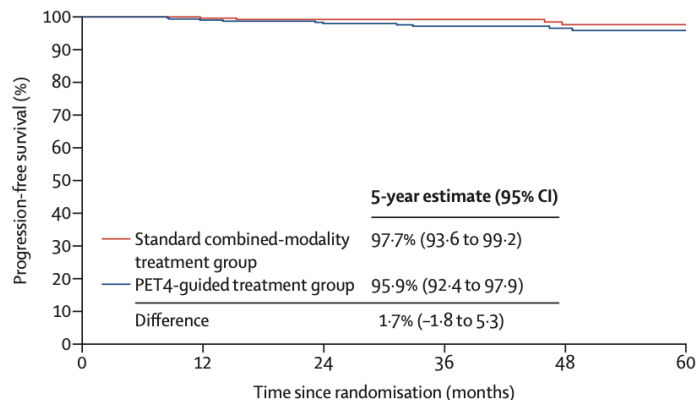
# GHSG HD17 – Ergebnisse (PFS)

## Per Protocol



Number at risk (number censored)	0	12	24	36	48	60
Standard treatment	428 (0)	404 (22)	363 (61)	293 (130)	189 (232)	111 (309)
PET4-guided treatment	477 (0)	453 (18)	400 (69)	320 (144)	219 (243)	120 (340)

## PET-negative Patienten



Number at risk (number censored)	0	12	24	36	48	60
Standard treatment	274 (0)	259 (14)	234 (38)	191 (81)	125 (146)	72 (198)
PET4-guided treatment	323 (0)	308 (12)	278 (40)	227 (88)	156 (158)	86 (227)

➔ De-Eskalation (keine RT!) für PET-negative Patienten möglich

# Zusammenfassung frühe Stadien

- 2 x ABVD + 20 Gy ISRT für early-favorable
- **Kein** Verzicht auf RT bei early-favorable
- 2 x BEACOPP<sub>esk</sub> + 2 x ABVD (+/- 30 Gy ISRT) für early-unfavorable
- Bei early-unfavorable: Verzicht auf RT möglich
- Interim-PET als wesentlicher Prädiktor des Ansprechens
- Weitere Stratifizierung?/(De-)Eskalation?

# Fortgeschrittene Stadien



# Rolle der Radiotherapie in fortgeschrittenen Stadien

- Wird kontrovers diskutiert
- Vor-PET Ära: RT auf CT-morphologischen Rest (GHSG HD 12)
- PET-Ära: RT nur auf PETpositive Residuen (GHSG HD 15)

# GHSG HD18

2 x BEACOPP<sub>esk</sub>

PET mit zentralem Review

**PET-positiv**

**PET-negativ**

6 x BEACOPP<sub>esk</sub>

6 x R-BEACOPP<sub>esk</sub>

2 x BEACOPP<sub>esk</sub>

6 x BEACOPP<sub>esk</sub>

**Post-Chemotherapie mit LK > 2,5 cm:**

**PET positiv:**

**RT**

**PET negativ:**

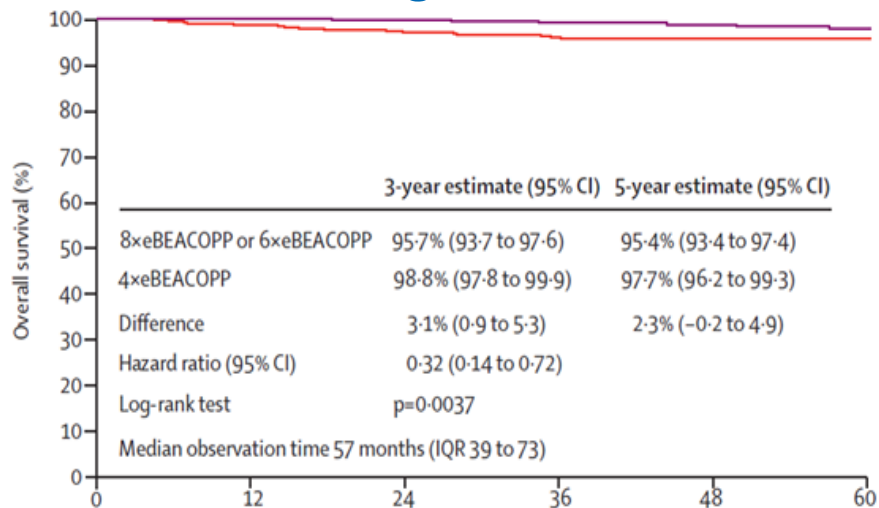
**Nachsorge**





# HD 18 - Ergebnisse

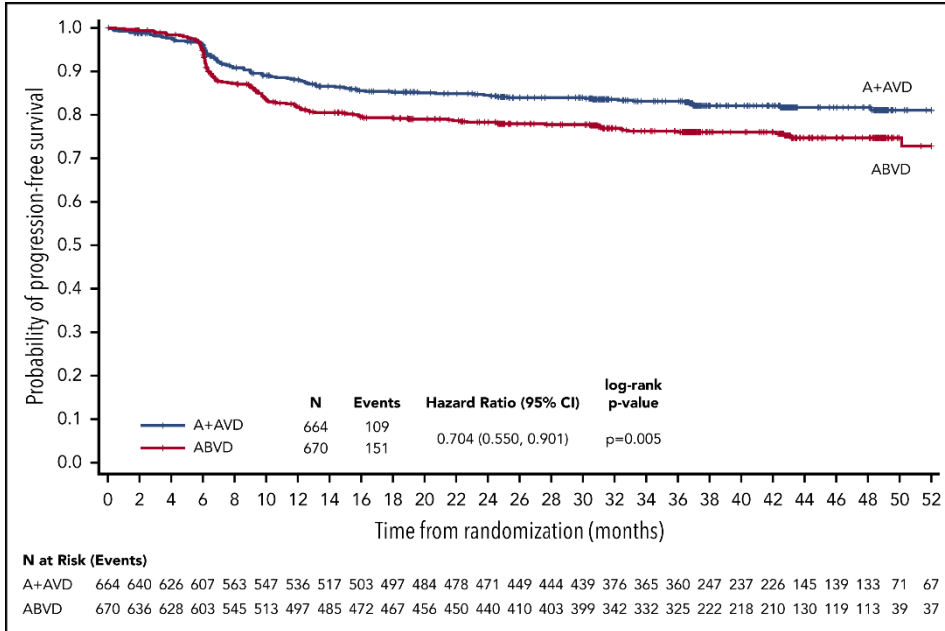
## Patienten mit negativem PET-2



→ Therapiestratifizierung 4 vs. 6 Zyklen BEACOPPesk anhand PET2

# Echelon-1 Trial

- 6 x ABVD vs. 6 x Brentuximab-AVD (A-AVD) für Stadien III/IV, **keine RT**



Toxizität	ABVD	A+AVD
Neutropenie	45 %	58 %
Febrile Neutropenie	8 %	19 %
PNP	43 %	67 %
PNP nach 3 Jahren	11 %	25 %

# HD 21: Brentuximab in der 1<sup>st</sup> line?

2 x BEACOPP<sub>esk</sub>

2 x BrECADD

PET mit zentralem Review

4 x BEACOPP<sub>esk</sub>

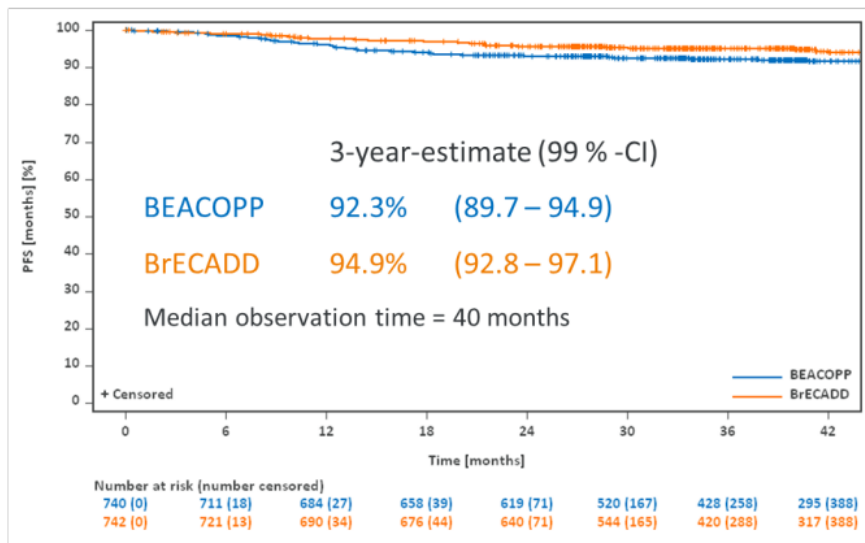
4 x BrECADD

<b>Post-Chemotherapie mit LK &gt; 2,5 cm:</b>	<b>PET positiv:</b>	<b>RT</b>
	<b>PET negativ:</b>	<b>Nachsorge</b>



# BrECADD is non-inferior to eBEACOPP in patients with advanced stage classical Hodgkin Lymphoma: efficacy results of the GHSG phase III HD21 trial.

Borchmann et al. HD21 PFS – ITT



	eBEACOPP N=740		BrECADD N=742	
	n	%	n	%
Progression/Relapse	55	7.4	32	4.3
Progression	14	1.9	5	0.7
Early Relapse, FU ≤ 1 year	23	3.1	11	1.5
Late Relapse, FU > 1 year	18	2.4	16	2.2
Death without previous PRO or REL	6	0.9	7	0.9
<b>PFS events, total</b>	<b>61</b>	<b>8.4</b>	<b>39</b>	<b>5.3</b>

# Zusammenfassung fortgeschrittene Stadien

- Standard (in D): 4-6 Zyklen BEACOPP<sub>esk</sub> (BrECADD?) stratifiziert nach PET2
- Ansätze zur PET-adaptierten De-Eskalation
- Integration neuer Substanzen
- RT für PET-positive Residuen (aktuell: > 1,5 cm)



Konturierung

Involved-field

Involved-node

Involved-site

# Thomas Hodgkin



Originalpräparate

Steering Committee der  
International  
Lymphoma Radiation  
Oncology Group (ILROG)

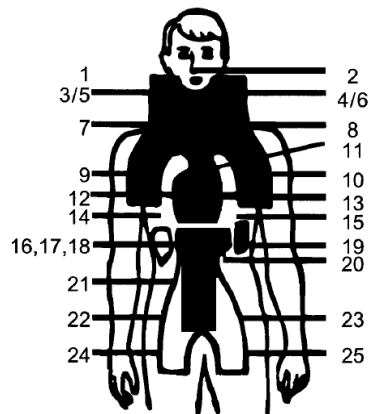




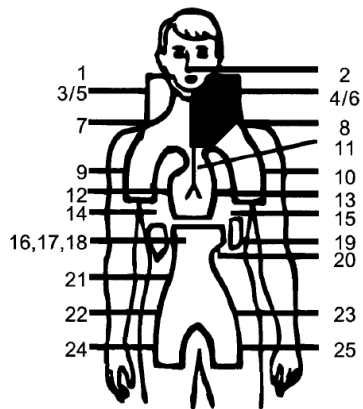
## Involved-Node Radiotherapy in Early-Stage Hodgkin's Lymphoma

Definition and Guidelines of the German Hodgkin Study Group (GHSG)

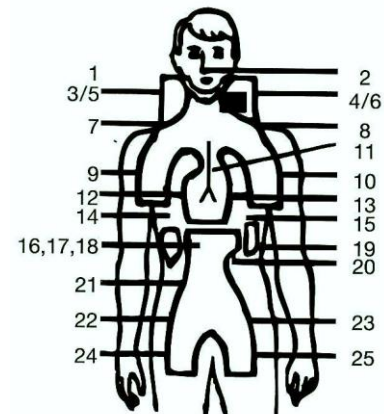
Hans Theodor Eich<sup>1</sup>, Rolf-Peter Müller<sup>1</sup> in Cooperation with  
Rita Engenhart-Cabillic<sup>2</sup>, Peter Lukas<sup>3</sup>, Heinz Schmidberger<sup>4</sup>, Susanne Staar<sup>5</sup>, Normann Willich<sup>6</sup>



Extended-Field



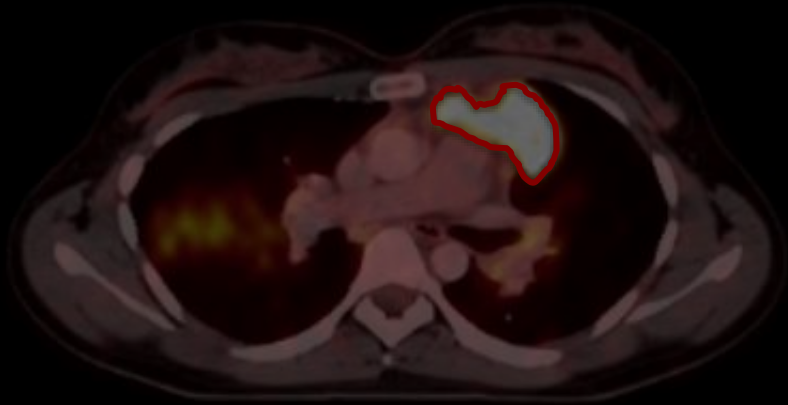
Involved-Field



Involved-Node

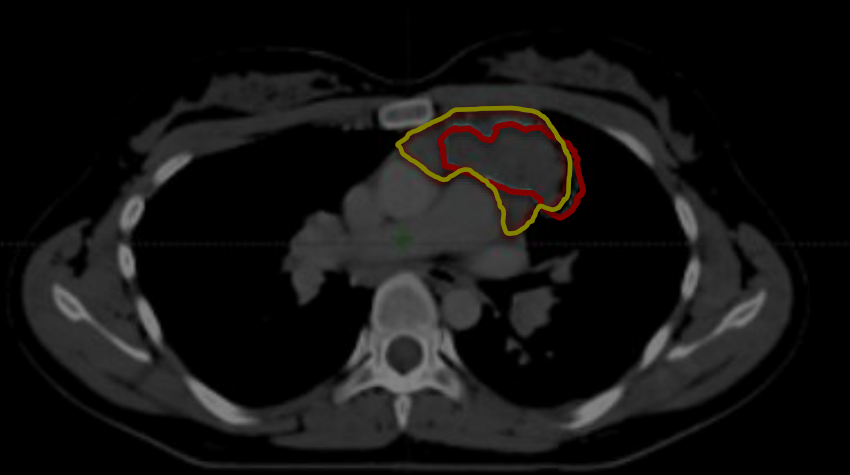


# Konturierungsbeispiel ISRT



**Planungs-PET**  
**GTV(PET)**

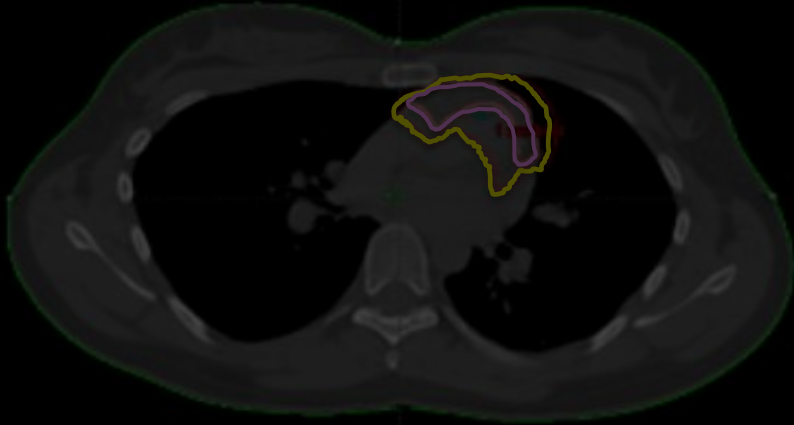
# Konturierungsbeispiel ISRT



GTV (PET, rot) und  
GTV (CT, gelb)

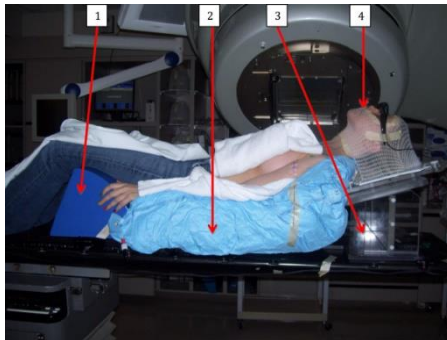
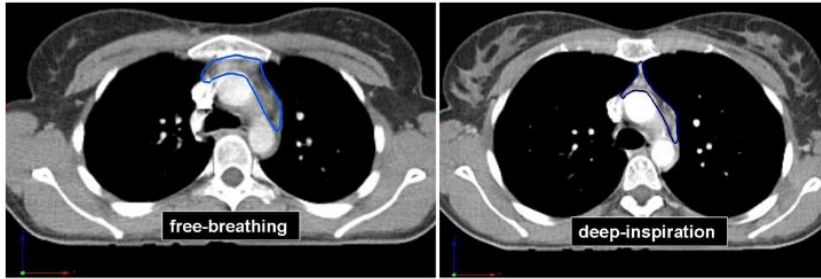


# Konturierungsbeispiel ISRT

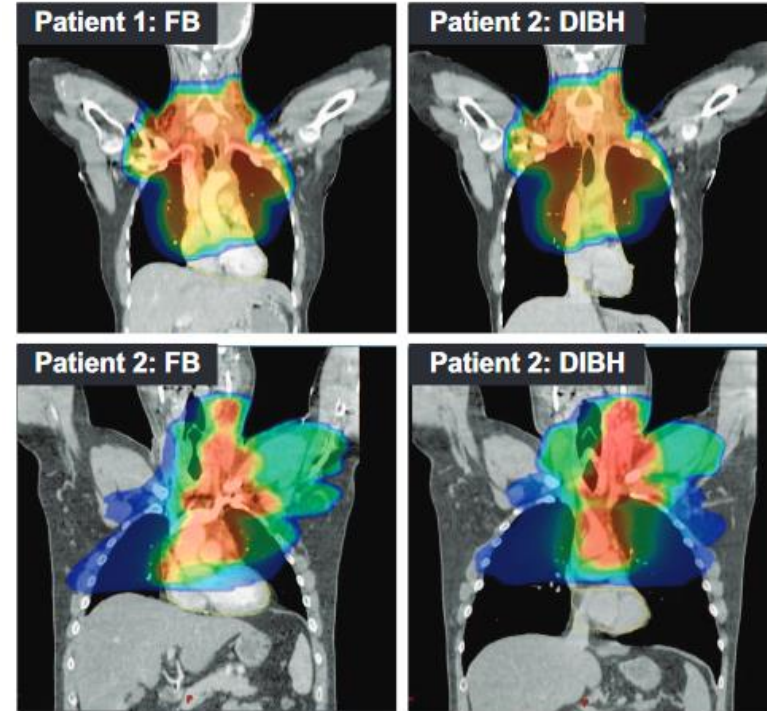


präChemo-GTV im neuen CT  
→ Erstellung CTV (rosa)

# Herausforderung Mediastinum



Butterfly-  
IMRT

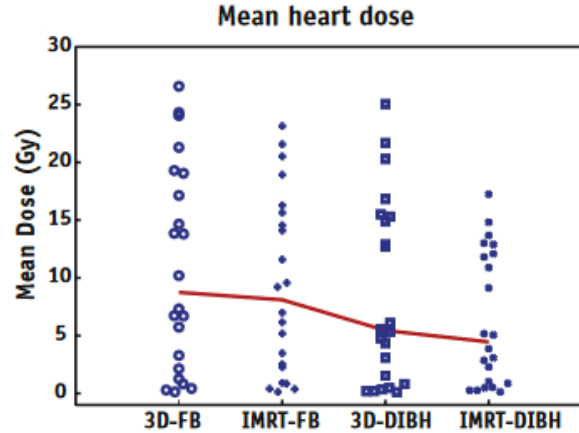
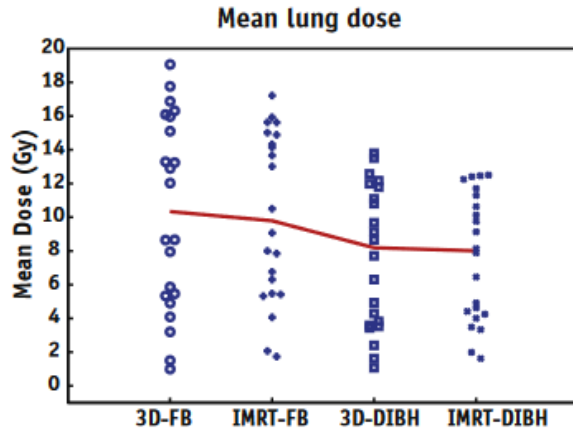


# Nutzen tiefe Inspiration

- Dosimetrische Vergleichsstudien freie Atmung vs. tiefe Inspiration (DIBH)
  - Patientenzahl n=11-47
  - DIBH-Dosisreduktion
    - Lunge  $V_{20}$  1,3 % - 6 %
    - Lunge  $D_{\text{mean}}$  1,5 Gy - 3 Gy
    - Herz  $D_{\text{mean}}$  1,3 Gy - 3,45 Gy
- Brust inkonsistente Ergebnisse

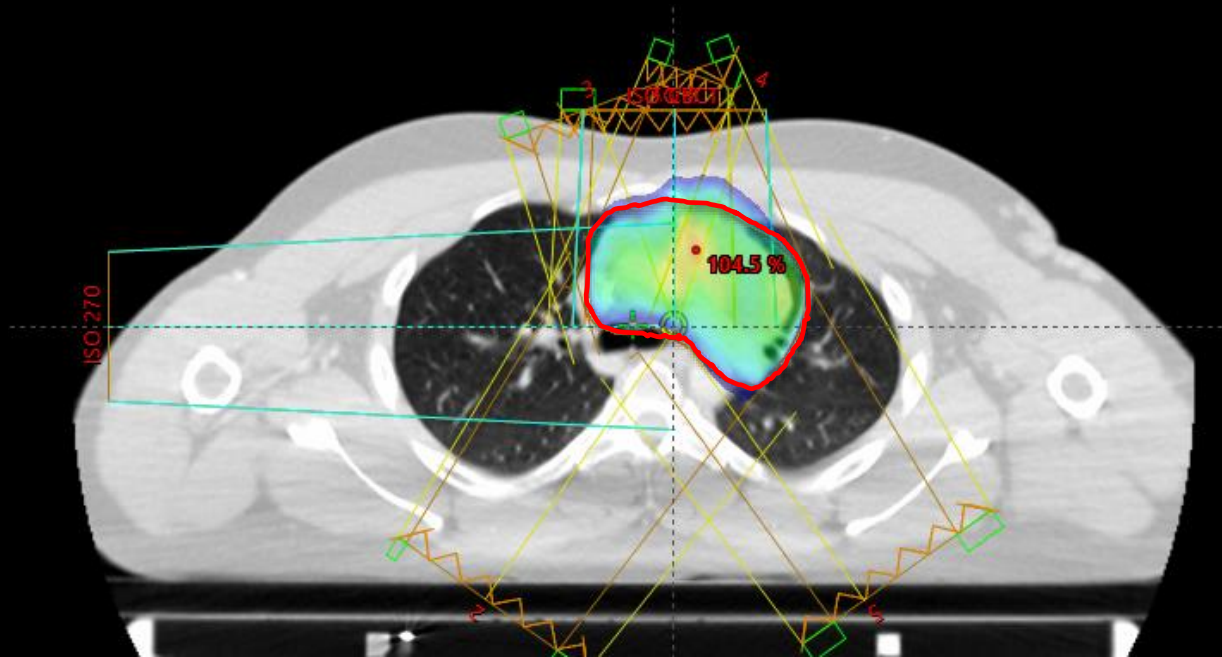
# Zusätzlicher Nutzen der IMRT?

- Vergleich 3D-CRT mit IMRT bei 22 Patienten
- Lungendosis nicht signifikant verändert
- CAVE: Herzdosis vs. Brustdosis



# Beispiel mediastinales Hodgkin Lymphom

- Fortgeschrittenes Hodgkin Lymphom, Restbefund nach Chemotherapie

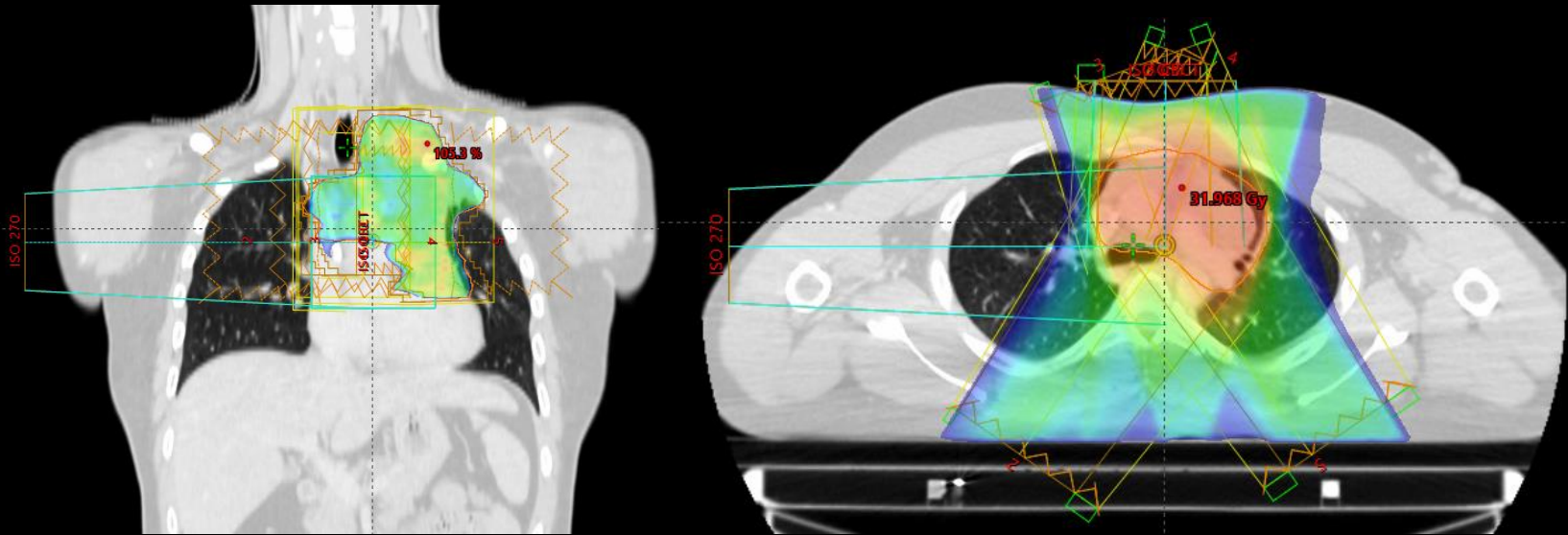


# Beispiel mediastinales Hodgkin Lymphom





# Beispiel Hodgkin Mediastinum – 5-Felder IMRT in SW-Technik



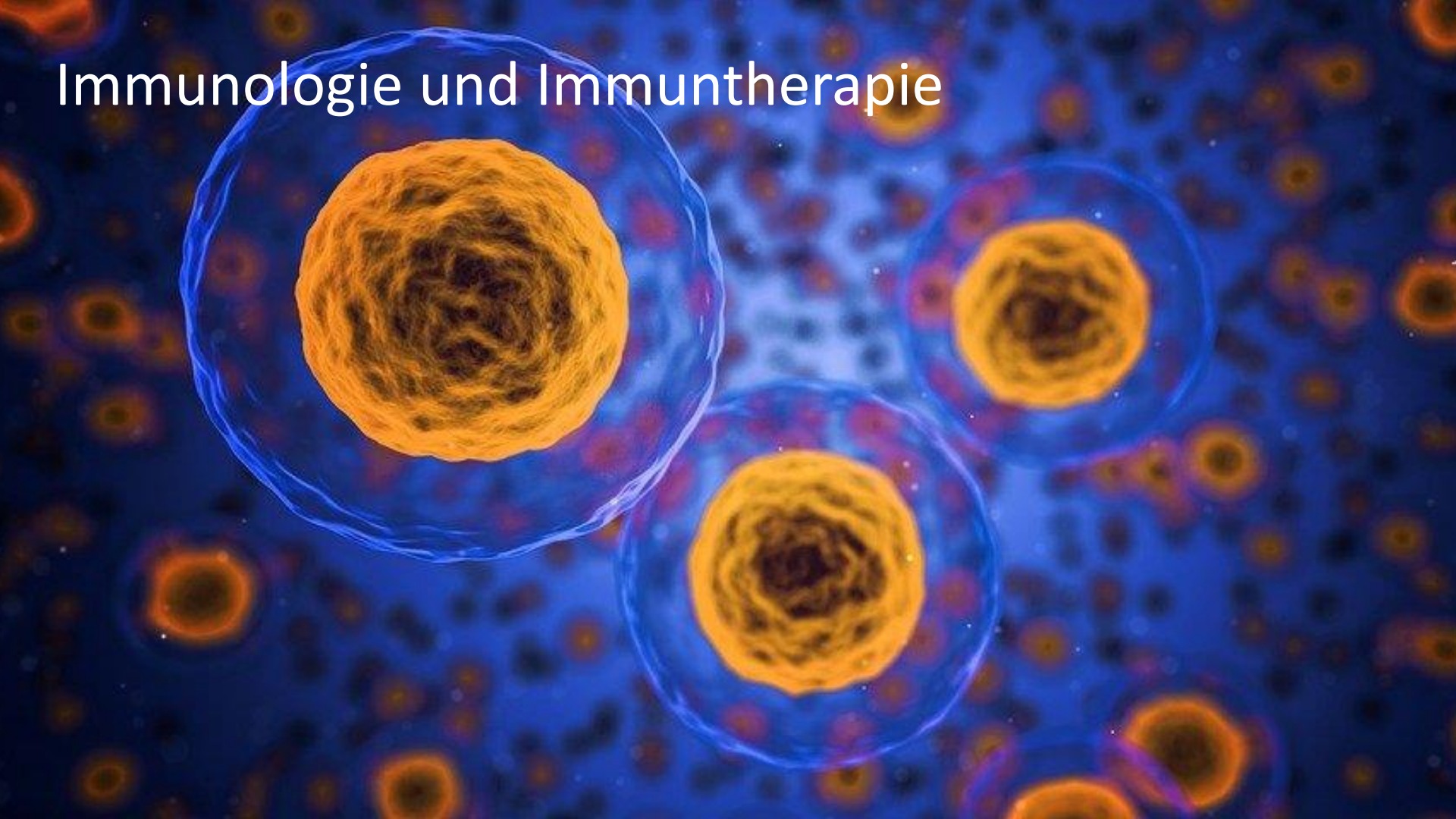
# Aktuell: Qualitätsanalyse HD16/17

Evaluation	HD 16	HD 17 (IFRT)	HD 17 (INRT)
Correct/no deviation	84% (84/100)	69.0% (29/42)	76.1% (102/134)
<b>Major deviations</b>	11% (11/100)	19.0% (8/42)	14.2% (19/134)
Insufficient coverage of an involved region	11% (11/100)	14.3% (6/42)	12.7% (17/134)
Incorrect RT dose	0% (0/100)	2.4% (1/42)	1.5% (2/134)
Confusion of sides	0% (0/100)	2.4% (1/42)	0% (0/134)

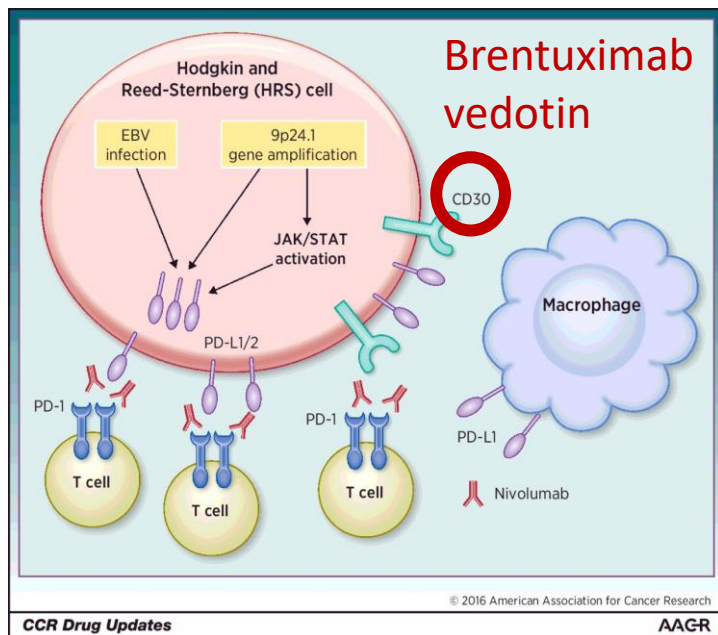
- **Sign. Qualitätsverbesserung zu Vorgängerstudien**
- Korrekte Serien: HD10 vs. HD13: 38,8 % vs. 52 %; HD11 vs. 14: 33,0% vs. 37,8%
- Involved-node RT qualitativ gleich ( $p=0,418$  bzw.  $0,466$  für any bzw. major deviations)
- Korrekte Felddefinition bleibt Hauptfaktor



# Immunologie und Immuntherapie

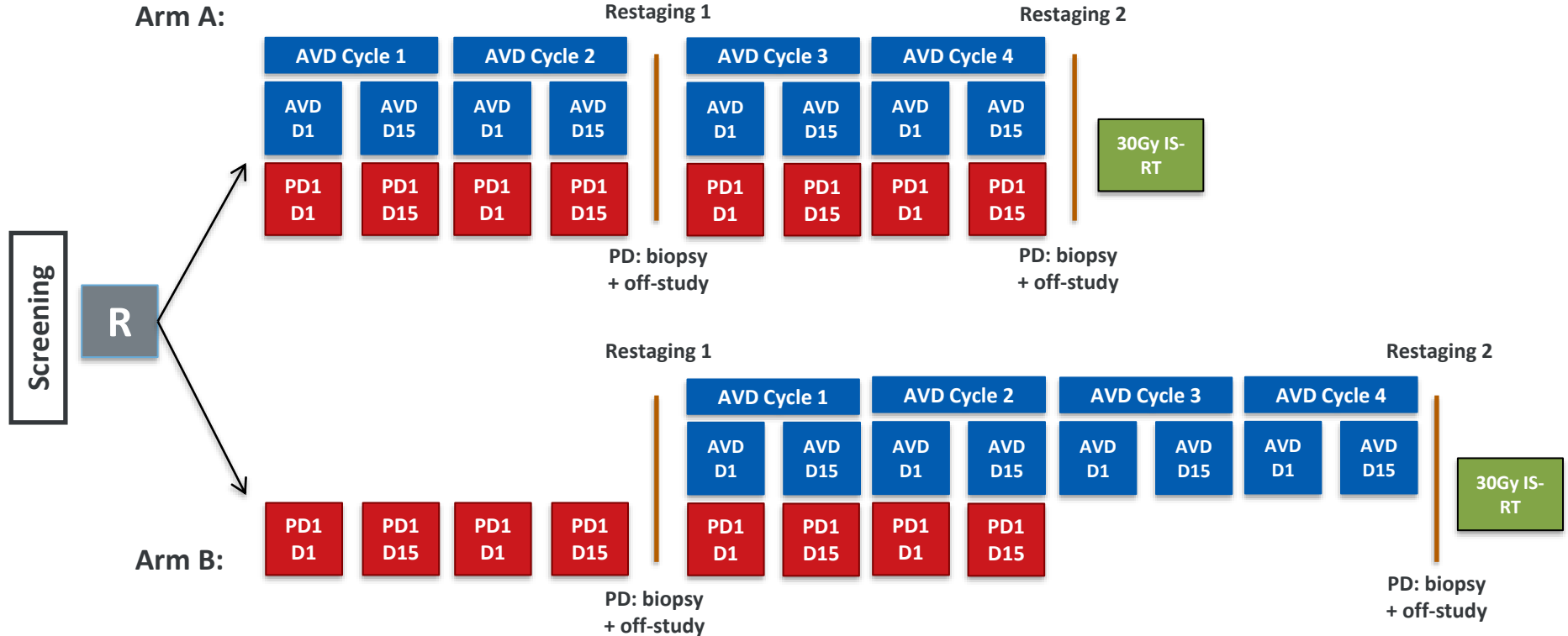


# Immunologie und Immuntherapie

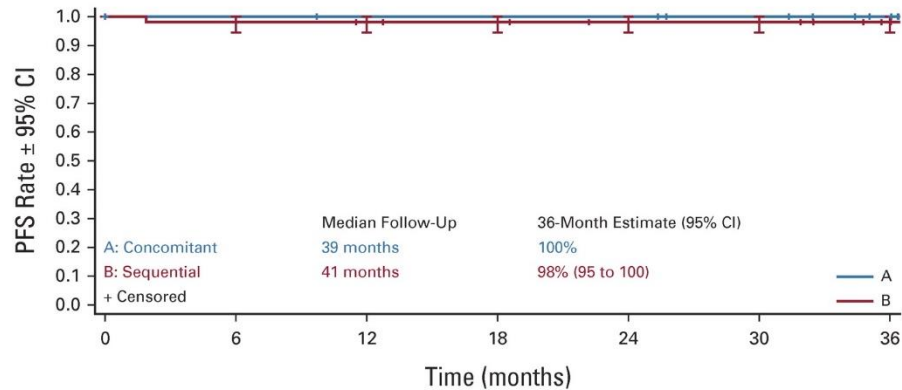


- inflammatorisch/immunologisches Begleitinfiltrat
- Therapeutisch:
- Brentuximab vedotin (CD-30 Antikörper+Spindelzellgift)
- Nivolumab/Pembrolizumab: PD-1 Antikörper

# NIVAHL – early unfavorable

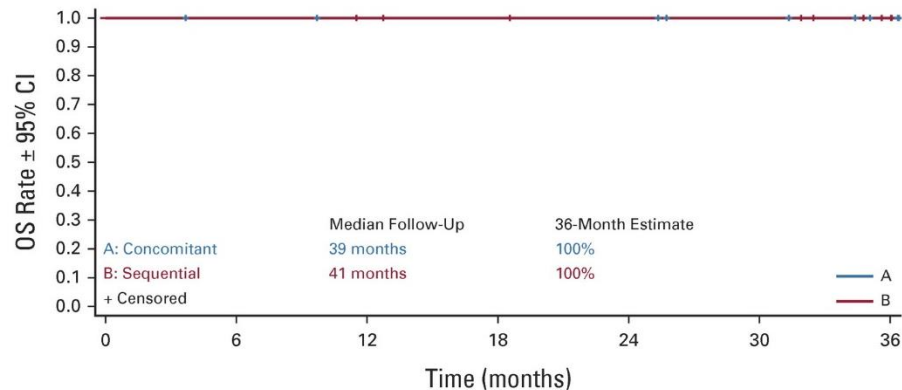


# NIVAHL - PFS



No. at risk:

A	55	54	53	53	53	51	47
B	54	53	52	51	49	49	45

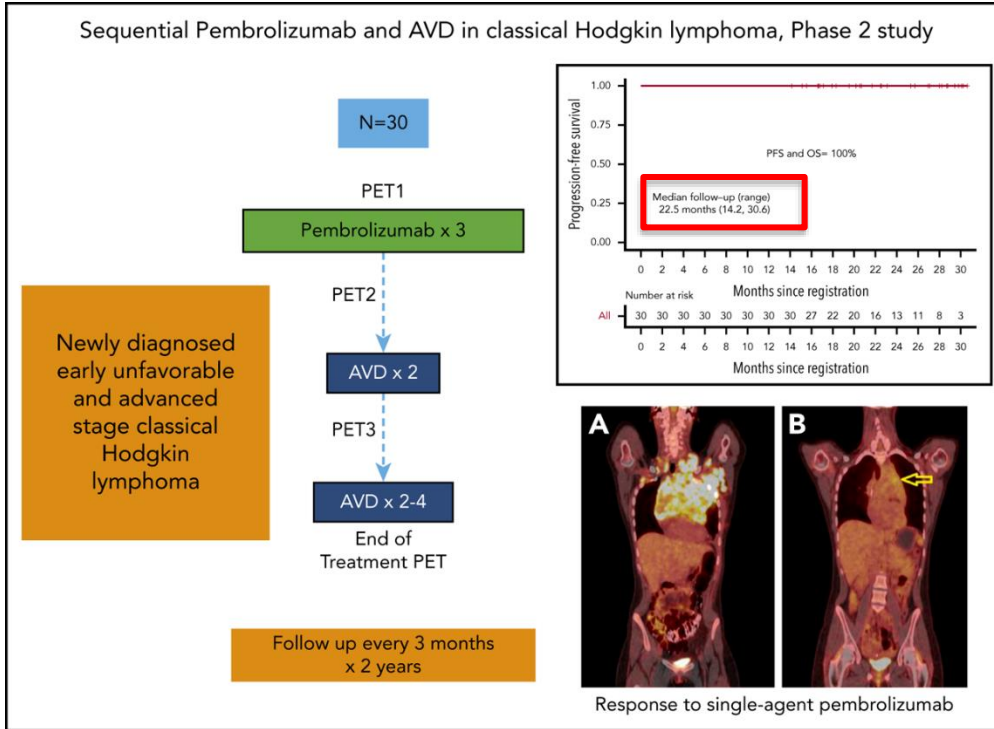


No. at risk:

A	55	54	53	53	53	51	48
B	54	54	53	52	51	51	47



# 1<sup>st</sup>-line Immuntherapie?



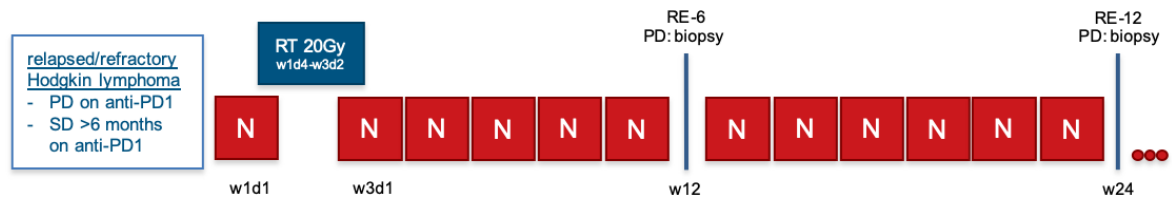
- 37 % CRu nach Pembrolizumab
- 100 % CRu nach AVD
- **Keine Bestrahlung!**

**CAVE: geringe Fallzahl**

**CAVE: medianes follow-up (22,5 Monate)**

# AERN - Abscopal Effect of Radiotherapy and Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma

- Phase I/II Studie
- Rez./Ref. Hodgkin-Lymphom mit mind. 2 Läsionen
- RT nur einer Läsion
- Abskopaler Effekt?





# Zusammenfassung

- Hohe Heilungsraten trotz de-eskalierter Therapie (EFRT→IFRT→ISRT/INRT)
- Early favorable: 2 ABVD + 20 Gy ISRT (GHSg HD 16)
- Early unfavorable: 2 BEACOPP<sub>esk</sub> + 2 ABVD + 30 Gy ISRT bei PET+ (GHSg HD 17)
- Fortgeschrittene Stadien: 30 Gy konsolidierende Radiotherapie PET+-Rest
- Zunehmende Bedeutung Immuntherapie (Kombination?/Dauer?/Zeitpunkt?)

# Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

Kontakt

Univ.-Prof. Dr. med. H. T. Eich

Dr. med. M. Oertel

[hans.eich@ukmuenster.de](mailto:hans.eich@ukmuenster.de)

[michael.oertel@ukmuenster.de](mailto:michael.oertel@ukmuenster.de)

