



Verzicht auf Strahlentherapie in Abhängigkeit vom Therapieansprechen bei Kindern und Jugendlichen mit mittlerer und weiter fortgeschrittener Hodgkin-Erkrankung. Vergleich mit anderen Konsolidierungstherapien (EuroNet-PHL-C1) – eine Titrationstudie

Martin G. Sauer¹

Angenommen: 28. Februar 2022 / Online publiziert: 1. April 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Fragestellung Kinder und Jugendliche mit „intermediate-stage“ und „advanced-stage“ klassischem Hodgkin-Lymphom erreichen heute ein ereignisfreies Überleben (EFS) im Bereich von 90%. Standardtherapie in Europa ist derzeit eine Induktion mit Vincristin, Etoposid, Prednison und Doxorubicin (OEPA), gefolgt von einer Konsolidierung mit Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Procarbazin (COPP) bzw. Strahlentherapie. Die Spätfolgen sind jedoch erheblich. Darauf aufbauend sollte nun die Frage beantwortet werden, ob bei gutem Initialansprechen auf OEPA, gefolgt von modifizierter Konsolidierungstherapie, auch ohne Strahlentherapie die guten Überlebensraten erhalten und die Gonadotoxizität reduziert werden können.

Methoden An der Studie (2007–2013) nahmen 186 Zentren aus 16 europäischen Ländern teil. Alle Patienten wurden mit zwei Zyklen OEPA behandelt und im Anschluss das Therapieansprechen anhand Volumenreduktion (MRT) und metabolischem Ansprechen (PET) bestimmt (Stratifizierung). Bei gutem Ansprechen wurde im Rahmen der Konsolidierungstherapie auf die Bestrahlung verzichtet, ansonsten wurde sie nach Standard durchgeführt. Der Chemo-

therapieanteil der Konsolidierung wurde randomisiert, und zwar entweder mit konventionellem COPP oder COPDAC durchgeführt. Letzteres unterscheidet sich durch die Substitution von Procarbazin durch das weniger gonadotoxische Dacarbazin. Das Primärziel war die Erhaltung des guten EFS nach 5 Jahren bei Kindern, die aufgrund eines guten initialen Therapieansprechens keine Bestrahlung mehr erhielten. Gleichzeitig sollte eine Noninferiorität hinsichtlich des EFS in der COPDAC-Gruppe nachgewiesen werden. Insgesamt wurden 2102 Patienten in die Studie eingebracht.

Ergebnisse Insgesamt wurden 937 (69%) Patienten randomisiert, und zwar 471 nach COPP und 466 in COPDAC. Die mediane Nachbeobachtung betrug 66,5 Monate. Von 1287 Protokollpatienten hatten 514 (40%) ein gutes Therapieansprechen erreicht und erhielten deshalb keine Bestrahlung. 773 Kinder (60%) erhielten eine Radiotherapie aufgrund eines unzureichenden Initialansprechens. Bei den Patienten, die aufgrund des guten Ansprechens keine Bestrahlung erhielten, wurde ein EFS nach 5 Jahren von 90,1% erreicht. Dabei lag das EFS nach COPP bei 89,9%, nach COPDAC bei 86,1%.

Schlussfolgerung der Autoren Auf eine Radiotherapie kann bei gutem Therapieansprechen auf zwei Zyklen OEPA verzichtet werden, wenn sich eine Konsolidierung mit COPP oder COPDAC anschließt. COPDAC scheint dabei zwar etwas weniger effektiv als COPP zu sein, spart aber substantiell Gonadotoxizität ein. COPDAC wird deshalb zukünftig zum Therapiestandard in der Konsolidierung empfohlen werden.

Originalpublikation Mauz-Korholz C, Landman-Parker J, Balwierz W, Ammann RA et al (2022) Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2022; 23:125–37.

✉ Prof. Dr. med. Martin G. Sauer
sauer.martin@mh-hannover.de

¹ Department of Pediatric Hematology and Oncology, Medizinische Hochschule Hannover, OE 6780, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Deutschland

Kommentar

Kinder und Jugendliche, die nach der klassischen Therapie ein Hodgkin-Lymphom überlebt haben, entwickeln ein substanzielles Risiko für Zweitmalignome, Infertilität und frühzeitig einsetzende kardiovaskuläre Erkrankungen [1, 2]. Bei den ausgezeichneten Heilungsraten besteht die Herausforderung darin, die Gonadotoxizität (durch Procarbazin) und Spätnebenwirkungen durch Reduktion der Bestrahlung zu minimieren. Die Beurteilung des initialen Therapieansprechens mittels PET ist bei der Therapie des Hodgkin-Lymphoms mittlerweile weit verbreitet [3]. Darüber hinaus ist die Vermeidung von Procarbazin bekanntermaßen in seiner Wirksamkeit den Standardkombinationen vergleichbar, und zwar bei Mädchen und Jungs [4]. Die besprochenen Ergebnisse der EuroNet-PHL-C1-Studie zeigen nun eindrücklich, dass bei Kindern und Jugendlichen nach gutem initialem Therapieansprechen auf eine Strahlentherapie verzichtet werden kann, ohne die herausragenden Heilungsraten zu kompromittieren. Zusätzlich wird dabei der Therapieerfolg durch den Ersatz von COPP durch COPDAC in der Konsolidierung nicht gefährdet. Damit kann bei ca. 40 % aller Patienten mit „intermediate stage“ und „advanced stage“ auf die Bestrahlung verzichtet werden, was das Auftreten von Spätnebenwirkungen vermutlich deutlich reduzieren wird. Durch den Einsatz von Dacarbazin statt Procarbazin ist zusätzlich ein großer Gewinn beim Fertilitätserhalt zu erwarten.

Fazit

Die Ergebnisse des „EuroNet-PHL-C1 trial“ werden den Therapiestandard des Hodgkin-Lymphoms in Europa bei Kindern und Jugendlichen neu setzen. Mit einem starken Einfluss der Ergebnisse auf andere internationale Konsortien

Martin G. Sauer, Hannover

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M.G. Sauer gibt 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. Bhatia S, Meadows AT, Robison LL (1997) Family history of patients with breast cancer after treatment of Hodgkin's disease in childhood. Late effects study group. *Lancet* 350:888–889
2. Schellong G, Potter R, Bramswig J, Wagner W, Prott FJ, Dorffel W et al (1999) High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian pediatric Hodgkin's disease study group. *J Clin Oncol* 17:3736–3744
3. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E et al (2014) Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 32:3059–3068
4. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V et al (2013) Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol* 31:231–239