

## Zusammenfassung

Jana Ullmer

Dr. med.

### **Morphologisches Ansprechen bei Radiotherapie indolenter nodaler Lymphome in Kombination mit einer anti-CD20-Antikörpertherapie**

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Klaus Herfarth

Die strahlentherapeutische Behandlung von indolenten nodalen Lymphomen in frühen Stadien hat ein kuratives Therapieziel. Erste retrospektive Daten zeigten ein gutes Therapieansprechen indolenter Lymphome bei einer Niedrigdosisbestrahlung mit 2 x 2 Gy. Die randomisierte FORT-Studie ergab ein signifikant verbessertes Ansprechen der Follikulären Lymphome nach 12 x 2 Gy im Vergleich zu einer Niedrigdosisbestrahlung mit 2 x 2 Gy. In einer vorläufigen Auswertung der GAZAI-Studie zeigte sich nach Niedrigdosisbestrahlung in Kombination mit dem anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab ein deutlich höheres Ansprechen als nach einer Niedrigdosisbestrahlung in der FORT-Studie. Daraus entwickelte sich die Hypothese eines besseren morphologischen Ansprechens bei einer Bestrahlung mit 4 Gy gegenüber einer höheren Dosis bei simultaner anti-CD20-Antikörpergabe bei indolenten nodalen Lymphomen.

Es wurde retrospektiv der morphologische Effekt der Radiotherapie in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper bei 86 Patienten mit nodalen Follikulärem Lymphom Grad 1-3a oder Marginalzonenlymphom auf pathologische Lymphknoten untersucht. Alle Patienten waren im Rahmen der Behandlungsprotokolle der MIR-Studie oder GAZAI-Studie behandelt worden. Insgesamt 44 Patienten (300 Läsionen) erhielten eine Strahlendosis von 20 x 2 Gy mit dem Antikörper Rituximab, 15 Patienten (86 Läsionen) erhielten einer Niedrigdosisstrahlentherapie von 2 x 2 Gy mit Rituximab und 27 Patienten (99 Läsionen) erhielten eine Niedrigdosisstrahlentherapie von 2 x 2 Gy mit dem Antikörper Obinutuzumab. Die Größenbestimmung der insgesamt 485 pathologischen Lymphknoten erfolgte via CT bzw. MRT vor Beginn der Antikörpergaben, vor der Bestrahlung in Woche 7, und etwa 10 Wochen nach Beginn der Radiotherapie (Woche 18 der Gesamttherapie).

Auf Patientenebene wurde das Ansprechen gemäß der Cheson Kriterien von 1999 untersucht, sowie für das langfristige Therapieansprechen die Progressionsfreiheit bestimmt. Die Analyse des primären

Endpunktes, des morphologischen Ansprechens auf Lymphknotenebene, erfolgte mittels einer multiplen linearen Regression. Diese bildet ein Vorhersagemodell der Läsionsgröße nach Radiatio in Abhängigkeit der Lymphknotenausgangsgröße, der applizierten Strahlendosis und des applizierten Antikörpers.

Die Variablen Strahlendosis und Lymphknotenausgangsgrößen waren signifikante Prädiktoren und erklärten einen signifikanten Anteil der Varianz der Lymphknotenendgröße ( $R^2 = 0,411$ ;  $F(3,475) = 110,424$ ;  $p < 0,001$ ). Der Regressionskoeffizient der Variable Lymphknotenausgangsgröße betrug 0,637 ( $\beta = 0,637$ ;  $t(475) = 18,064$ ;  $p < 0,001$ ). Für die Variable Strahlendosis lag der Regressionskoeffizient signifikant bei 0,193 ( $\beta = 0,193$ ;  $t(475) = 2,459$ ;  $p < 0,05$ ). Nach einer Niedrigdosisbestrahlung mit  $2 \times 2$  Gy wird somit im Vergleich zu einer Bestrahlung mit  $20 \times 2$  Gy zum Zeitpunkt Woche 18 des Behandlungsplan eine geringere Größenreduktion einzelner pathologischer Lymphknoten erwartet.

Die Auswertung des morphologischen Ansprechens nach Cheson auf Patientenebene zeigte keinen Unterschied zwischen den Strahlendosen 4 Gy und 40 Gy. Die CR/CRu-Rate für die 4 Gy Kohorte lag bei 55 % und für die 40 Gy Kohorte bei 47 %. Die Progressionsfreiheit wies gleichermaßen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten auf. In der 4 Gy Kohorte betrug die 5-Jahres-Progressionsfreiheit 87 % und in der 40 Gy Kohorte 76 %.

Die Niedrigdosisbestrahlung inklusive anti-CD20-Antikörper scheint bei indolenten nodalen Lymphomen effektiv zu sein. Die Auswertungen des Ansprechens auf Patientenebene und die Progressionsfreiheit zeigten keinen Unterschied zwischen den beiden Strahldosen auf. Jedoch wiesen die einzelnen pathologischen Lymphknoten bei einer Niedrigdosisbestrahlung mit 4 Gy verglichen mit einer Bestrahlung von 40 Gy eine geringere morphologische Größenreduktion auf.

Anknüpfend an die guten Ergebnisse dieser Arbeit wurde die FORTplus-Studie initiiert, welche prospektiv das Ansprechen auf eine Niedrigdosisbestrahlung mit 4 Gy plus den Antikörper Obinutuzumab gegenüber einer Bestrahlung mit 24 Gy inklusive des Antikörpers Rituximab auf Unterlegenheit prüfen soll.