

Työryhmä: Kristiina Vuolukka, Sirpa-Liisa Lahtela, Kaisa Lehtiö, Miia Mokka, Auli Nevantaus, Heidi Nurmi, Karolina Rasi, Mária Faltinová

Käsitelty Suomen Lymfoomaryhmän ideariihessä 17.1.20

Johdanto

Sädehoitoa käytetään usein Hodgkinin lymfoomien ja non-Hodgkin lymfoomien hoidossa, joko yksinään tai yhdistettynä lääkehoitoihin. Sädehoidon toteutustavat ovat muuntuneet sädehoidon tekniikan kehittyessä, ja yhtenä keskeisenä päämääränä on ollut hoidon aiheuttamien pitkäaikaishaittojen minimointi.

Sädehoidon suunnittelun periaatteet

Lymfooman levinneisyys ja myöhemmässä vaiheessa hoidon vastearvio tehdään kuvantamistutkimuksin, tietokonetomografialla (TT) ja/tai positroniemissiotomografialla (PET–TT). Näiden diagnostisten tutkimusten tuloksia (taudin levinneisyys tai mahdollinen jättekasvain) käytetään lymfooman sädehoidon suunnittelun perustana.

Sädehoitosuunnitelmat ja sädehoidon simulointi tehdään TT-kuvauksen pohjalta. TT-kuvaus on hyvä tehdä varjoainetehosteisena mikäli mahdollista (tarv. myös p.o.varjoaine). Potilaalle suunnitellaan annoskuvausta edeltävästi kohdealueelle sopiva hoitoasennon varmistamisväline (esimerkkinä tyhjiötyyny tai fiksaatiomaski). Rintakehän ja ylävatsan hoidoissa harkitaan DIBH-menetelmää, joka voi vähentää sydän- ja keuhkoannoksia ja pitää hoitokohdetta paikallaan. Tarvittaessa tehdään 4D-TT-kuvaus (esim. rintakehän tai mahalaukun hoidot). (Mikhaeel 2019)

Diagnostiset kuvantamistutkimukset pyritään yhdistämään annossuunnittelu-TT-kuvasarjaan. Optimaalisinta sädehoidon suunnittelulle on, että diagnostiset kuvaukset on tehty potilaan sädehoitoasennossa.

Kohdealueen määrittäminen

Sädehoidon kohdealue rajataan niille alueille, joissa lymfoomaa esiintyy. Sädehoidon kohdealueet GTV (gross tumor volume), CTV (clinical target volume), ITV (internal target volume) ja PTV (planning target volume) ja suojattavat terve kudokset rajataan annossuunnittelu-TT-kuvasarjaan. (ICRU 1993, Marks 2010, Mikhaeel 2019, Dabaja 2020)

Sädehoidon kohdealue määritetään lymfooman alatyypin (aggressiiviset vs indolentit) ja levinneisyyden mukaan.

1)

Aggressiiviset lymfoomat

Sytostaattihoidon katsotaan hävittävän mikroskooppisen taudin ja sädehoito kohdistetaan vain primääristi affisioituneille alueille (ei elektiivistä imusolmukealueiden sädehoitoa).

Kohdealue voi olla paikallisen lymfooman nodaalinen affisio, paikallisen tai levinneen taudin jäännöskasvain, bulk-kasvain tai ekstranodaali-affisio (jolloin kohdealue sisältää yleensä koko elimen).

* Sädehoidon kohdealue määritetään yleensä ISRT-tyyppisesti (involved-site radiotherapy).

GTV=(prekemo-GTV) primaarit tautimuutokset (affisioituneet imusolmuke- ja/tai ekstranodaalialueet ennen muita hoitoja) ja/tai jättekasvain (jäte-GTV). Piirroksessa huomioidaan sekä primäärivaiheen PET-positiivinen kasvain että TT-kuvauksessa (ja/tai MRI:ssä) näkyvä kasvainmassa (osa kasvaimesta voi olla PET-negatiivinen).

CTV=muokattu prekemo-GTV huomioiden diagnostisen kuvantamisen laatu ja tarkkuus, sytostaattihoidon jälkeiset muutokset kasvaimen ja ympäröivien kudosten koossa, subkliiniset muutokset ja taudin leviämistapa sekä lähielinten asettamat rajoitukset. Periaatteessa CTV kattaa hoitoja edeltävän alkuperäisen GTV:n, varsinkin kranio-kaudaalisuunnassa, mutta sitä ei uloteta ympäröiviin terveisiin rakenteisiin (esim. ilmaontelo, lihas, luurakenne). Mahdollinen jättekasvain sisältyy aina CTV:hen. (ILROGin, International Lymphoma Radiation Oncology Group, ohjeistus: Specht 2014, Illidge 2014, Mikhaeel 2019)

ITV=CTV huomioiden mahdollinen kudoksen sisäinen liike (esim. arvioitu hengitysvaihtelu tai 4D-TT).

PTV=CTV (tai ITV) johon lisätty asettelumarginaali, yleensä 5-10 mm, mutta päätetään potilaskohtaisesti eri hoitoalueille ja hoitokeskuksille (kudoksen sisäinen liike, käytössä oleva fiksaatiomenetelmä, sädehoitotekniikka, hoidon aikainen kuvantaminen).

* INRT-tyyppinen (involved-node radiotherapy) kohdealueen määrittäminen.

CTV kattaa ainoastaan GTV:n (primaaristi affisioituneet alueet) ja/tai jätetuumorin ilman lisämarginaalia. Käytössä tulee aina olla diagnostinen PET-TT-kuvaus sädehoitoasennossa (tarv. DIBH:lla) siten, että tarkka fuusio diagnoosivaiheen ja sädehoidon suunnitteluvaiheen kuvaussarjojen välillä on mahdollista. (Girinsky 2006, Maraldo 2013)

2)

Indolentit lymfoomat

Paikallisessa taudissa sädehoidolla on kuratiivinen potentiaali ja CTV sisältää sekä makroskooppisen kasvaimen että saman alueen lähimmät imusolmukkeet (kattaen mahdollisen mikroskooppisen levinneisyyden)

ISRT:ä laajempi kohdealue tarvitaan kun kyseessä on paikallinen, ainoastaan sädehoidolla hoidettava lymfooma, tai kun kyseessä on salvage-hoito, jolloin vastetta tautiin ei ole saavutettu lääkehoidoilla. Ekstranodaalisissa lymfoomissa kohdealue sisältää koko elimen ja harkinnan mukaan joskus myös epäilyttävät lähimmät imusolmukkeet. (Illidge 2014, Yahalom 2015, Hoskin 2016)

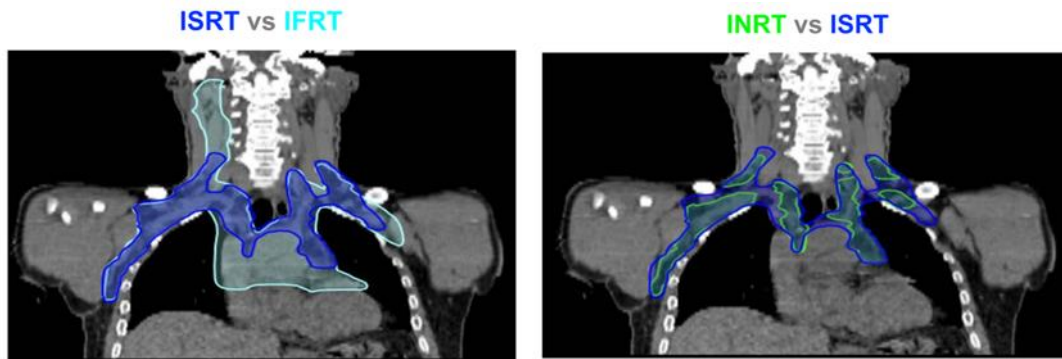
Levinneissä indolenteissa taudeissa sädehoito on palliatiivista.

* IFRT (involved-field radiotherapy)

IFRT käsittää lymfooman affisioiman imusolmukealueen kokonaisuudessaan (esim. koko kaula, koko mediastinum) ja huomioi tällöin myös mikroskooppisen/subkliinisen taudin.

* laajennettu ISRT (extended-ISRT)

kohdealueeseen sisältyvät affisioituneet imusolmukkeet lisämarginaalilla kattaen mahdollisen mikroskooppisen taudin.



Lymfoomien sädehoitoannokset

Lymfoomien sädehoidossa käytetään 1.8-2Gy:n päiväfraktiota viitenä päivänä viikossa. Alla on lueteltu eri lymfoomissa käytettäviä hoitoannoksia.

Hodgkinin lymfooma

- * Paikallinen klassinen Hodgkinin lymfooma ilman riskitekijöitä: kahden ABVD-hoidon jälkeen affisioituneen alueen (ISRT/INRT) sädehoito 20 Gy. Harkinnan mukaan ABVD x 3 ilman sädehoitoa jos vaste-PET on negatiivinen (Deauville 1-2) (erityisesti jos sekundaarisyyöpien/sydänvaurioiden riski on suuri). (Specht 2014, pediatriinen HL kts. Hodgson 2015, Ruhl 2001, Engert 2010, Radford 2015, NCCN 2.2019)
- * Paikallinen klassinen Hodgkinin lymfooma jos on riskitekijöitä: neljän ABVD (+/- eBEACOPP)-hoidon jälkeen affisioituneen alueen (ISRT/INRT) sädehoito 30 Gy. (Specht 2014, Eich 2010). Tapauskohtaisesti voi harkita 30 Gy:n sädehoidon sijaan kahta lisäsytostaattihoidoa levinneen taudin tapaan jos sädehoitoalueesta tulisi erittäin laaja (lisäten myöhäishaittojen riskiä).
- * Levinnyt klassinen Hodgkinin lymfooma: sytostaattihoidon jälkeen tarvittaessa bulk- tai jäännöstuumorin alueelle (ISRT/INRT) 30-36 Gy. Jos PET on negatiivinen (Deauville 1-3) sekä kahden että kuuden ABVD-kuurin jälkeen, ei sädehoito paranna hoitotulosta (Gallamini 2018). eBEACOPP-hoidetuilla vain yli 2,5 cm läpimittaisten PET-positiivisten jätetuumoreiden sädehoidosta on näyttöä. Refraktaarissa taudissa, relapsissa tai kantasolusiirron yhteydessä 30-45 Gy (Constine 2018, Josting 2005).
- * Paikallinen ei-klassinen nodulaarinen lymfosyyttivaltainen Hodgkinin lymfooma: affisioituneen alueen (IFRT/ISRT) sädehoito 30-(36 jos bulk) Gy. Levinneessä taudissa sädehoito yksilöllisen harkinnan mukaan. Sädehoidon toteutus klassisen Hodgkinin lymfooman tapaan. (Wirth 2005, Specht 2014)

Non-Hodgkin B-solulymfoomat:

- * Paikallinen indolentti lymfooma (FL, MALT, KLL): affisioituneen alueen (ISRT/IFRT) 24-(30) Gy (Illidge 2014, Hoskin 2013, Lowry 2011, NCCN 7.2019), palliatiivisessa hoidossa vaihtoehtona 4 Gy/2 Gy (Haas 2005).

- * Aggressiiviset lymfoomat (DLBCL, PMBCL, MCL): lääkehoidon jälkeen harkiten bulk- tai jäännöstuumorin tai ekstrapodaali-affisioin (erityisesti kontralateraalikivekseen tai luuaffisioin alueelle) alueelle (ISRT/INRT) 30-(36) Gy CR- vasteessa (PET-negatiivinen jäännöstuumori) (Illidge 2014, Hoskin 2013, Lowry 2011, NCCN 7.2019). PET-negatiivisen jätetuumorin/prim.bulk-tuumorin sädehoidon asema on epäselvä. PR-vasteessa, kantasolusiirron yhteydessä ja refraktaarisissa taudissa harkittava korkeampaa kokonaisannosta (ad 40-55 Gy) (Ng 2018).

Paikalliset ekstrapodaalilymfoomat :

- * annokset riippuvat kohdekudoksesta, histologiasta ja aggressiivisten lymfoomien sytostaattivasteesta (Yahalom 2015, Hoskin 2016)

Perifeeriset T-solulymfoomat:

- * Lähinnä paikallisissa taudissa sytostaattihoitojen jälkeen
- * Pääosin kuten non-Hodgkin B-solulymfoomat, annostasot (30)-40 Gy CR-vasteessa (poikkeuksena ekstrapodaalinen natural killer/T-cell lymfooma ad \geq 45-50 Gy) (d'Amore 2015, Illidge 2014, NCCN 1.2020)

Iholymfoomat (B- ja T-soluiset):

- * Paikallisiin tauteihin paikallinen sädehoito, edenneisiin palliatiivinen/koko ihon sädehoito (Willemze 2018, Specht 2015).

Myelooma ja plasmasytooma:

- * ILROGIN suositus (Tsang 2018)

Riskielimet

- * Riskielinten sädehoitoannoksia pyritään minimoimaan. Eri kudosten toleranssirajat on määritetty kirjallisuudessa, kuten QUANTEC-ohje.

Kirjallisuutta

d'Amore F et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015;26:v108-v115.

Constine S et al. The role of radiation therapy in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:1100-18.

Dabaja BS et al. Making every single gray count: involved site radiation therapy delineation guidelines for hematological malignancies. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106:279-81.

Eich HT et al. Intensified chemotherapy and dose reduced involved field radiotherapy in patients with early unfavourable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4199-206.

Engert A et al. Reduced treatment intensity in patients with early stage Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med* 2010;363:640-52.

Gallamini et al. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission toography/computed tomography scan after two ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD0607 trial. *J Clin Oncol* 2018;36:454-62.

Girinsky T et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006;79:270-7.

Haas RL et al. Effective palliation by low dose local radiotherapy for recurrent and/or chemotherapy refractory non-follicular lymphoma patients. *Eur J Cancer* 2005;41:1724-30.

Hodgson DC et al. Implementation of contemporary radiation therapy planning concepts for pediatric Hodgkin lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Practical Radiation Oncology* 2015;5:85-92.

Hoskin PJ et al. Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol* 2013;25:49-58.

Hoskin PJ et al. Recommendations for radiotherapy technique and dose in extra-nodal lymphoma. *Clin Oncol* 2016;28:62-68.

Illidge T et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49-58.

International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *ICRU Report 50* 1993.

Josting A et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:1522-9.

Lowry L et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011;100:86-92.

Maraldo MV et al. Involved node radiotherapy: An effective alternative in early stage Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1057-65.

Marks LB et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S10-19.

Mikhaeel NG et al. The optimal use of Imaging in radiation therapy for lymphoma-guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104:501-12.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (7.2019, 1.2020 NHL; 2.2019 HL) www.nccn.org/JNCCN/

Ng A et al. Role of radiation therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:652-69.

Radford et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage-Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2015;372:1598-1607.

Ruhl U et al. Response-adapted radiotherapy in the treatment of paediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1209-18.

Specht L et al. Modern Radiotherapy for Hodgkin lymphoma: Field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:854-62.

Specht L et al. Modern Radiation Therapy for Primary Cutaneous Lymphomas: Field and Dose guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:32-39.

Tsang RW et al. Radiation Therapy for solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101:794-808.

Willemze R et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018;29:iv30-iv40

Wirth A et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer* 2005;104:1221-9.

Yahalom J et al. Modern radiotherapy for extranodal lymphoma- field and dose guidelines from the International Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:11-31.