

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. med. D. Körholz)

**Rezidivbehandlung des Hodgkin Lymphoms im Kindes- und Jugendalter
im Rahmen der Studie GPOH-HD 2002**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Daniel Clauß
geboren am 17.04.1974 in Leipzig

Betreuerin: PD Dr. med. Christine Mauz-Körholz
Gutachter: PD Dr. med. Christine Mauz-Körholz
Prof. Dr. med. Arndt Borkhardt (Düsseldorf)
Prof. Dr. med. Stefan Burdach (München)

Datum der Verteidigung: 24.03.2011

Referat

Fragestellung: Die Ergebnisse der Primärtherapie des Hodgkin Lymphoms im Kindes- und Jugendalter sind im Rahmen der Studie GPOH-HD 2002 hervorragend. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Auswertung der aufgetretenen Rezidive/Progressen in dieser Studie. *Methode:* Es erfolgte eine deskriptive und statistische Aufarbeitung der vorliegenden Studiendaten. *Ergebnisse:* Von den insgesamt 639 Studien- und Beobachtungspatienten entwickelten 57 Patienten bis zum 31.12.2009 ein Rezidiv oder Progress. Am häufigsten traten Rezidive in der primären Therapiegruppe (TG) 3 auf (29/250). Dagegen traten in der TG 1 in 16 von 233 und in der TG 2 in 8 von 149 Fällen ein Rezidiv auf. Bei 4 von 7 Patienten der TG 0 entwickelte sich im Rahmen der „watch and wait-strategy“ ein erneutes Rezidiv. Die häufigsten Rezidive traten in Form eines Frührezidivs (28) im Vergleich zu Progressen (15) und Spätrezidiven (14) auf. Im 4-Jahres DFS (disease free survival) stellen sich ein ausgedehntes Stadium (TG 3), eine B-Symptomatik und ein E-Befall als signifikante Risikofaktoren dar. In der multivariaten Analyse ergeben sich keine signifikanten Resultate. Die Behandlung des ersten Rezidivs erfolgte nach einem abgestuften Behandlungskonzept. Dieses richtete sich dabei nach dem Rezidivzeitpunkt sowie der erfolgten Primärbehandlung. Die Ergebnisse der ersten Rezidivbehandlung betragen: 3-Jahres PFS (progression free survival) von 67,6 Prozent und 3-Jahres OS (overall survival) von 79,6 Prozent. Das 3-Jahres PFS und OS von Patienten mit einem Progress ist signifikant schlechter im Vergleich zur Gruppe der Frührezidive und der Spätrezidive. 12 Patienten entwickelten ein zweites Rezidiv. Die Rezidivchemotherapie wurde insgesamt gut toleriert. 36 Patienten erhielten in der ersten Rezidivbehandlung eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Dabei ist das 3-Jahres PFS und OS bei stark positiver Positronen-Emissions-Tomographie nach zwei Zyklen Rezidivchemotherapie signifikant schlechter als bei Patienten mit negativer oder schwach positiver Positronen-Emissions-Tomographie. *Schlussfolgerungen:* Die Behandlung von Rezidiven/Progressen eines Hodgkin Lymphoms nach Erstlinientherapie im Kindes- und Jugendalter ist mit guten Ergebnissen möglich. Der Rezidivzeitpunkt stellt dabei den wichtigsten prognostischen Faktor für das Behandlungsergebnis dar. Primär progrediente Verläufe sollten schon frühzeitig eine intensivierte Therapie erhalten. Eine Intensivierung der Rezidivtherapie von Patienten mit einer stark positiven Positronen-Emissions-Tomographie vor Hochdosischemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation ist zu diskutieren.

Clauß, Daniel: Rezidivbehandlung des Hodgkin Lymphoms im Kindes- und Jugendalter im Rahmen der Studie GPOH-HD 2002 P
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 71 Seiten, 2010

Inhaltsverzeichnis

<u>1</u>	<u>Einleitung</u>	1
1.1	Hodgkin Lymphom – Übersicht	1
1.2	Entwicklung der Hodgkin Lymphom Behandlung bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen der DAL / GPOH – Studien seit 1978	3
1.3	Risikofaktoren für das Behandlungsergebnis des Hodgkin Lymphoms bei Kindern und Erwachsenen	5
1.4	Behandlung des Rezidivs eines Hodgkin Lymphoms bei Kindern und Erwachsenen	7
1.5	Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie vor autologer Stammzelltransplantation im Rezidiv	11
<u>2</u>	<u>Fragestellungen</u>	12
<u>3</u>	<u>Material und Methodik</u>	12
3.1	Primärbehandlung nach dem GPOH-HD 2002 Protokoll	12
3.1.1	Definition der Therapiegruppen in der Studie GPOH-HD 2002	13
3.1.2	Behandlungsplan in der Studie GPOH-HD 2002	14
3.1.3	Rezidivbehandlung in der Studie GPOH-HD 2002	16
3.2	Patientencharakteristik	19
3.3	Methoden	20
3.3.1	Zentrale Referenzbegutachtung	20
3.3.2	Dokumentation der Behandlungsverläufe	21
3.3.3	Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs	21
3.3.4	Ursachen des Rezidivs durch Komplikationen in der Primärtherapie	22
3.3.5	Referenzbegutachtung in der Rezidivbehandlung	22
3.3.6	Auswertung der Rezidivbehandlung	22
3.3.7	Positronen-Emissions-Tomographie	23
3.4	Statistische Programme	24
<u>4</u>	<u>Ergebnisse</u>	25
4.1	Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidives	25
4.1.1	Risikofaktor Geschlecht	25
4.1.2	Risikofaktor Alter	25
4.1.3	Risikofaktor initiale Therapiegruppe	26
4.1.4	Risikofaktor initiale B-Symptomatik	27
4.1.5	Risikofaktor initialer E-Befall	28
4.1.6	Risikofaktor primäres Stadium IV	28
4.1.7	Risikofaktor primäre Histologie	29
4.1.8	Risikofaktor Dauer der Chemotherapiephase in der primären Behandlung	31

4.1.9	Risikofaktor Zeitabstand zwischen Ende Chemotherapie und Beginn Strahlenbehandlung	32
4.1.10	Risikofaktor Dauer der primären Strahlenbehandlung	33
4.1.11	Multiple Regressionsanalyse	34
4.2	Behandlung der Rezidive	34
4.2.1	Übersicht über die Rezidivtherapie in Abhängigkeit der Art des Rezidives und der Primärbehandlung	34
4.2.2	Ergebnisse der ersten Rezidivbehandlung	38
4.2.3	Behandlung und Ergebnis nach zweiten Rezidiv	40
4.2.4	Rezidivchemotherapie	42
4.3	Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie im early und im late response assessment für das Behandlungsergebnis nach autologer Stammzelltransplantation	45
<u>5</u>	<u>Diskussion</u>	<u>47</u>
5.1	Risikofaktoren	48
5.2	Erfolge der Behandlung im Rezidiv	50
5.3	Verträglichkeit der Rezidivchemotherapie	53
5.4	Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomografie vor Hochdosischemo-therapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation	54
<u>6</u>	<u>Zusammenfassung</u>	<u>56</u>
<u>7</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	<u>59</u>
<u>8</u>	<u>Anlagen</u>	<u>69</u>
<u>9</u>	<u>Thesen</u>	<u>70</u>

Verzeichnis der Abkürzungen

ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
ARA-C	hochdosiertes Cytarabin
aSCT	autologe Stammzelltransplantation
ASHAP	Adriamycin, Methylprednisolon, ARA-C, Cisplatin
BAMP	Bleomycin, Doxorubicin, Methotrexat, Cisplatin
BCNU	Carmustin
BEACOPP	Cyclophosphamid, Etoposid, Adriamycin, Procarbazin, Vincristin, Bleomycin, Prednison
BEAM	BCNU, Etoposid, ARA-C, Melphalan
BNLI	British National Lymphoma Investigation (Group)
BSR	Blutkörperchensenkungsreaktion
ca.	zirka
CD	cluster of differentiation
cHL	klassisches Hodgkin Lymphom
COPDAC	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Dacarbazin
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Procarbazin
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CVB	Cyclophosphamid, Etoposid, BCNU
CVP	Cyclophosphamid, Vinblastin, Prednison
DAL	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und –behandlung im Kindesalter
Dexa-BEAM	Dexamethason, BCNU, VP-16, Melphalan
DFS	disease free survival (krankheitsfreies Überleben)
DHAP	Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin (ARA-C), Cisplatin,
DHSG	Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe
dl	Deziliter
DLI	Donor-Lymphozyten-Infusion
DOC	Death of Complications
DOD	Death of Disease
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
EFS	event free survival (ereignisfreies Überleben)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
eRA	early response assessment
ESHAP	VP-16, Methylprednisolon, ARA-C, Cisplatin
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FFTF	freedom from treatment failure
g	Gramm
GELTAMO	Spanish Group for Lymphoma and Bone Marrow Transplantation

GITMO	Group for Bone Marrow Transplantation
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gy	Gray
h	Stunde
HD	Hodgkin Disease
HD-CT	Hochdosischemotherapie
HL	Hodgkin Lymphom
H-RS	Hodgkin-Reed-Sternberg
IEP	Ifosfamid, Etoposid, Prednison
IGEV	Ifosfamid, Gemcitabine, Vinorelbine
IL	Interleukin
i. v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
LD	Lymphozytenarmer Typ
LPHL	lymphozytenprädominantes Hodgkin Lymphom
LR	lymphozytenreicher Typ
IRA	late response assessment
MC	Mischtyp
mm	Millimeter
MOPP	Mechlorethamin, Oncovin (Vincristin), Procarbazine und Prednison
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
n	Anzahl
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
NS	Noduläre Sklerose
OEPA	Vincristin, Etoposid, Prednison, Adriamycin
OPA	Vincristin, Prednison, Adriamycin
OPPA	Vincristin, Procarbazine, Prednison, Adriamycin
ORR	overall response rate
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
SD	Standardabweichung
SIE	Italian Society of Haematology
SIES	Italian Society of Experimental Haematology
TG	Therapiegruppe/n
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

VECOPA	Vincristin, Vinblastin, Etoposid, Cyclophosphamid, Prednison, Doxorubicin
VIM	Etoposid, Ifosfamid, Methothrexat
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Hodgkin Lymphom – Übersicht

Das Hodgkin Lymphom (HL) – Synonyma: Morbus Hodgkin, Lymphogranulomatose, „Hodgkin’s disease“ – ist eine maligne Erkrankung, welche beim klassischen Hodgkin Lymphom (cHL) histologisch charakterisiert ist durch ein- oder mehrkernige Hodgkin und Reed-Sternberg-Zellen (H-RS) und durch lympho- sowie histiozytäre Zellen beim nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin Lymphom (LPHL). Meist finden sich weniger als ein Prozent dieser malignen Zellen im Tumordinfiltrat, welche umgeben sind von reaktivem Infiltrat bestehend aus T-Zellen, Histiocyten, Eosinophilen, Plasmazellen und anderen Zellen (Hudson et al., 2005). Die Erkrankung wurde erstmalig von Thomas Hodgkin 1832 beschrieben. Um 1900 identifizierten Dorothy Reed und Carl Sternberg die sogenannten Reed-Sternberg-Zellen, welche seit dieser Zeit als pathognomonisch für die Diagnose des HL gelten (Dörffel und Schellong, 2006).

Die Behandlung des HL verbesserte sich ab Mitte der 60-iger Jahre durch die Einführung der „Extended Field“ Bestrahlung bei lokalisierter Manifestation und in Kombination mit einer Chemotherapie bei fortgeschrittenen Stadien. Aufgrund der bei Kindern häufig auftretenden Neben- und Spätwirkungen wurden pädiatrische Studien mit einer Kombination aus beiden Behandlungsmodalitäten initiiert. Diese zielten auf verbesserte Heilungsraten bei gleichzeitig minimierten Nebenwirkungen der Behandlung ab (Dörffel und Schellong, 2006). Dabei erreichten einige Studien Heilungsraten von über 90 Prozent.

Die Inzidenz für das HL beträgt in Deutschland 0,7 auf 100.000 Kinder unter 15 Jahren (Kaatsch und Spix, 2002). Die Erkrankung besitzt einen bimodalen Verlauf mit einem ersten Gipfel um das 25. Lebensjahr und einem zweiten Gipfel über dem 55. Lebensjahr. Da sich in Entwicklungsländern der erste Altersgipfel mehr in die Kindheit verlagert, spielt möglicherweise eine Infektion, hier speziell die EBV-Infektion, in der Ätiopathogenese des HL eine Rolle (Hudson et al., 2005). Dabei liegt die Prävalenz einer EBV-Infektion mit 90 Prozent bei Kinder mit HL in Indien deutlich höher als mit 30-50 Prozent in westlichen Ländern (Dinand et al., 2007).

Die Ätiologie des HL ist bis heute nicht geklärt. Familiäre Häufungen geben Hinweise auf genetische Faktoren. Die schon dargelegte Korrelation mit dem Epstein-Barr-Virus zeigt sich auch darin, dass nach einer Erkrankung an infektiöser Mononukleose die Inzidenz einer Hodgkin Erkrankung erhöht zu sein scheint (Hjalgrim et al., 2000). Weiterhin prädisponieren angeborene wie auch erworbene Formen von Immunsuffizienz für Hodgkin-Erkrankungen (Dörffel und Schellong, 2006).

Klinisch imponiert bei Kindern mit einem HL eine schmerzlose Lymphknotenschwellung, meist zervikal. Bei über 80 Prozent der Kinder besteht eine mediastinale Beteiligung, teilweise mit Husten, Atemnot oder venöser Einflusstauungen (Hudson et al., 2005). Seltener sind Symptome, die durch infradiaphragmalen Lymphknoten-Befall oder Lungen- und Knochenbefall ausgelöst werden. Etwa ein Drittel der Kinder zeigen systemische Krankheitszeichen, sogenannte B-Symptome in Form von unerklärlichem Gewichtsverlust, Fieber und starken Nachtschweiß. Gelegentlich manifestiert sich die Erkrankung als paraneoplastisches Syndrom. Patienten mit HL haben häufig komplexe immunologische Störungen. Veränderungen im Blutbild treten in Form einer Anämie, Leukozytose und Eosinophilie auf, wobei eine ausgeprägte Panzytopenie einen Hinweis auf einen Knochenmarkbefall gibt.

Die Diagnose des HL wird durch den histologischen und immunhistochemischen Nachweis in einem repräsentativen Lymphknoten gestellt. Anhand dieses Befundes erfolgt die Einordnung nach der aktuellen WHO-Klassifikation der malignen Lymphome (Harris et al., 1999) – für die HL basierend auf der Rye-Klassifikation (Lukes und Butler, 1966) in cHL mit seinen vier Subtypen und den LPHL. Neben der histologischen Sicherung erfolgt initial ein umfangreiches Staging, um die Ausbreitung des Befalls zu dokumentieren und damit auch eine Einteilung in die Krankheitsstadien nach der modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) vornehmen zu können (Carbone et al., 1971; Wittekind et al., 2002). Mit der Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) im Staging und zur späteren Verlaufskontrolle ist eine Untersuchung des gesamten Körpers nach lokalen Läsionen und einem Befall der Lunge und Knochen sowie die Unterscheidung zwischen stoffwechselaktivem oder nekrotisierendem Tumorf infiltrat möglich (siehe Kap. 3.3.7). Für die Therapiestratifizierung werden frühe (I-III A) von fortgeschrittenen (IIIB-IV) Stadien unterschieden. Prognostische Aussagen können mit der klinischen Stadieneinteilung sowie dem Vorliegen von Risikofaktoren wie B-Symptome und extranodaler Befall getroffen werden (Dörffel und Schellong, 2006).

Die Behandlung des HL von Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre wird in Deutschland seit 1978 in kooperativen, multizentrischen, pädiatrischen Studien durchgeführt. Zur Reduktion der Neben- und Spätwirkungen erfolgt eine „involved field“ Radiotherapie befallener Regionen in Kombination mit einer Chemotherapie. Derzeit wird anhand des Therapieansprechens in den frühen Stadien entschieden, ob eine Bestrahlung erfolgen muss (siehe Kapitel 1.2.).

Die von De Vita und Mitarbeitern (1970) entwickelte Kombinationschemotherapie (MOPP) koppelte Monotherapeutika mit nachgewiesener Wirksamkeit beim HL mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen und möglichst geringer kumulativer Toxizität. Anschließend wurden verschiedene MOPP-Varianten mit geringerer Toxizität aber nicht besserer Wirksamkeit eingesetzt (Hough und Hancock, 1999). Erst die Kombinationschemotherapie ABVD der italienischen Arbeitsgruppe um Bonadonna (1982) erwies sich wirksamer als MOPP. Daraus entwickelten sich für erwachsene Patienten weitere Kombinationschemotherapien mit Zunahme der Effektivität (Diehl et al., 1998).

1.2 Entwicklung der Hodgkin Lymphom Behandlung bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen der DAL / GPOH – Studien seit 1978

In der Behandlung des HL bei Kindern und Jugendlichen wurden in Deutschland seit 1978 acht Studienprotokolle mit kombinierter Chemo- und Radiotherapie angewendet. Die erste Studie DAL-HD 78 prägt das bis heute grundlegende Therapieregime. Dabei erhielten die Patienten neben einer Chemotherapie mit OPPA und COPP eine Radiotherapie bestehend aus 36 – 40 Gy im „involved field“ und 18 – 20 Gy in den angrenzenden Feldern (Schellong et al., 1986a).

In der zweiten Studie DAL-HD 82 (Schellong et al., 1986b) wurde erstmals eine Unterteilung der Patienten in drei TG entsprechend der Stadien-Ausbreitung des HL (früh, intermediär, fortgeschritten) vorgenommen. Die konsolidierende COPP Chemotherapie wurde den Behandlungsgruppen entsprechend angepasst (0, 2 oder 4 Zyklen). Außerdem wurde das Bestrahlungsvolumen von „extended field“ auf „involved field“ reduziert. Durch eine Indikationseinschränkung in der Studie sank die Splenektomierate auf 40 Prozent. Die Bestrahlungsdosen wurden in der TG 1, TG 2 und TG 3 auf 35 – 30 – 25 Gy reduziert und bei unzureichendem Ansprechen in der Chemotherapie um 5 – 10 Gy erhöht. Das EFS nach 5 Jahren lag für die TG 1 bei 99 Prozent, für die TG 2 bei 96 Prozent und für die TG 3 bei 90 Prozent (Schellong et al., 1988a). Ausgehend von diesen sehr guten Behandlungsergebnissen erfolgte in den weiteren Therapiestudien zur Verminderung der Spätfolgen eine Reduktion der Therapieintensität bei Erhalt der Heilungsergebnisse.

Auf Grund der gonadotoxischen Wirkung des Procarbamins in den OPPA und COPP Zyklen wurde im Rahmen der DAL-HD 85 Studie in der Chemotherapie komplett auf Procarbamin verzichtet. Dadurch erfolgte in den ersten beiden Zyklen nur noch die Gabe von drei Medikamenten und in der Konsolidierung wurde Procarbamin durch Methotrexat ersetzt. Die Radiotherapie wurde weiterhin entsprechend der TG mit 35,

30 und 25 Gy durchgeführt (Schellong et al., 1988b). Durch diese Änderungen in der Therapie konnte zwar eine gonadotoxische Wirkung bei den männlichen Patienten vermieden werden (Brämwig et al., 1990; Hassel et al., 1991), allerdings verschlechterten sich die Behandlungsergebnisse deutlich. So lag das 10-Jahres EFS für Patienten mit niedrigen Stadien (TG 1) nur noch bei 85 Prozent, wobei jedoch alle Patienten mit einer Rezidivtherapie geheilt werden konnten, da das OS nach 10 Jahren bei 98 Prozent lag (Schellong et al., 1994a). Für Patienten der TG 2 betrug das EFS nach 3 Jahren 59 Prozent und für Patienten der TG 3 lag das 3-Jahres EFS bei 62 Prozent (Schellong et al., 1988a).

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde in der Studie DAL-HD 87 das Procarbazin in den COPP Zyklen wieder eingeführt, während es in den OPA Zyklen weiterhin nicht verabreicht wurde. Die Bestrahlungsdosis wurde auf 30, 25 sowie 20 Gy für die TG1, TG2 und TG3 reduziert (Schellong et al., 1994b). Das EFS und OS nach 7 Jahren betrug für alle Patienten 85 beziehungsweise 97 Prozent. Diese Ergebnisse waren im Vergleich zur Studie DAL-HD 82 immer noch erheblich schlechter.

Aus diesem Grund wurde die Anfangstherapie in der Studie DAL-HD 90 erneut intensiviert. Alle Mädchen erhielten wieder OPPA. Um die Fertilität zu erhalten, wurde bei den Jungen Procarbazin durch Etoposid ersetzt (Schellong et al., 1999). Die Radiotherapie wurde weiter auf 25, 25 sowie 20 Gy für die TG 1, TG 2 und TG 3 reduziert und auf eine Splenektomie verzichtet. Mit dieser Behandlungsmodifikation waren die Ergebnisse trotz Therapiereduktion mit den sehr guten Ergebnissen der Studie DAL-HD 82 vergleichbar. Das EFS nach 5 Jahren lag für OPPA bei 91 Prozent und für OEPA bei 89 Prozent. Das OS nach 5 Jahren war für beide Gruppen gleich bei 98 Prozent. Bei Patienten mit frühen Stadien (TG 1) konnte durch den Ersatz des Procarbazin durch Etoposid die Infertilität deutlich gesenkt werden (Gerres et al., 1998), wobei viele Patienten der TG 2 und TG 3 nach COPP Zyklen weiterhin einen hohen FSH Wert aufwiesen.

Weiterhin wurde in der Studie DAL-HD 90 zum ersten Mal eine zentrale Begutachtung mit einer Stadien- sowie Therapiegruppenzuordnung aller Patienten durch die Studienleitung durchgeführt. Dadurch wurde bei ca. 20 Prozent das Stadium revidiert, was bei 11,7 Prozent zu einer höheren und bei 1,6 Prozent zu einer niedrigeren TG führte (Dieckmann et al., 2002).

Neben der Infertilität der Jungen stellte die Entwicklung von Sekundärmalignomen ein großes Problem dar. Die Rate der nach 1-10 Jahren auftretenden hämatologischen Sekundärmalignome ist zwar sehr gering, wobei das geschätzte Risiko nach 15 Jahren für Patienten der Studien DAL-HD 78 bis DAL-HD 90 1,1 Prozent beträgt (Schellong et

al., 1997). Auch nach der Einführung von Etoposid wurden keine Leukämien berichtet (Schellong, 1998; Schellong und Riepenhausen, 2002). Im Vergleich dazu stieg die Anzahl der nicht-hämatologischen Sekundärmalignome nach einer Latenzzeit von über 20 Jahren weiter an (Schellong und Riepenhausen, 2002). Das kumulative Risiko für Patienten der DAL / GPOH-Studien beträgt nach 20 Jahren 5,7 Prozent (Körholz et al., 2006). Sekundäre solide Tumore stellen die Hauptursache für den späten Anstieg der Sekundärmalignome dar. Nach Meadows et al. (1989) scheint der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung solider Tumore die Bestrahlungstherapie zu sein. Deshalb wurde in der Studie GPOH-HD 95 die Bestrahlung in allen TG auf 20 Gy reduziert. Weiterhin erhielten Patienten mit kompletter Remission nach Ende der Chemotherapie keine Radiotherapie. Das EFS betrug nach 5 Jahren für alle Patienten 88 Prozent und das Gesamtüberleben 97 Prozent (Dörffel et al., 2003). In der TG 1 bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Bestrahlung. Demgegenüber erreichten Patienten der TG 2 und TG 3 mit kompletter Remission und Verzicht auf Radiotherapie ein signifikant schlechteres EFS als Patienten mit Radiotherapie (79 zu 91 Prozent).

Aus diesem Grund wurden in der Studie GPOH-HD 2002 nur Patienten mit kompletter Remission der TG 1 nicht bestrahlt. Patienten der TG 2 und TG 3 mit kompletter Remission erhielten wieder eine Bestrahlung mit 20 Gy. Darüber hinaus bekamen alle männlichen Patienten eine intensivierete OEPA Therapie mit 20 Prozent mehr Etoposid sowie COPDAC anstelle COPP.

1.3 Risikofaktoren für das Behandlungsergebnis des Hodgkin Lymphoms bei Kindern und Erwachsenen

Die Prognose der Behandlung des HL ist entsprechend Zander et al. (2002) abhängig von der Interaktion zwischen tumorbedingten Faktoren (Tumorwachstum, Resistenz gegen Chemotherapie, Immunabwehr und Apoptose) und patientenbedingten Merkmalen (Immunkompetenz, Vertragen der Behandlung). Deshalb erfolgt die Behandlung des HL sowohl in pädiatrischen wie auch internistischen Studien in Abhängigkeit des Stadiums der Erkrankung. Dabei sind der Umfang der Ausbreitung nach der Ann-Arbor-Klassifikation sowie mögliche Begleiterscheinungen (B-Symptomatik) von klinischer Bedeutung.

Daneben konnten weitere prognostische Faktoren identifiziert werden. Dörffel und Schellong (2006) ermittelten in der pädiatrischen Studie GPOH-HD 95 in uni- und multivariaten Analysen an über 1000 Patienten eine B-Symptomatik, noduläre Sklerose Grad 2 (nach Bennett), extranodaler Befall in Form von E-Stadien oder Stadium IV

sowie das Geschlecht (männlich) als statistisch signifikante Risikofaktoren. In der retrospektiven Arbeit von Oguz et al. (2005) ergab sich in der univariaten Analyse ein signifikant schlechteres EFS bei pädiatrischen Patienten für das Krankheitsstadium (Stadium IV), befallene Lymphknotenregionen mit extranodalen Befall und Hämoglobinwerte < 11 g/dl. Dagegen bestand in der multivariaten Analyse nur für das Stadium IV ein signifikant schlechteres EFS. Smith et al. (2003) werteten ebenfalls ein pädiatrisches Patientenkollektiv aus und beschreiben in ihrer Auswertung ein signifikant schlechteres DFS und OS in der univariaten Analyse für das Stadium IV, den histologischen Typ der nodulären Sklerose, B-Symptomatik, extranodalen Befall, die Kombination von großer mediastinaler und peripherer Ausbreitung, mehr als drei befallene Lymphknotengruppen, Hämoglobinwerte unter 11 g/dl, BSR über 50 mm/h und die Beteiligung der Axilla, der Brustwand oder des Perikards. In der durchgeführten multivariaten Analyse ergab das Geschlecht (männlich), die Stadien IIB, IIIB sowie IV, eine umfangreiche mediastinale Ausbreitung, Leukozytenwerte über $13.500/\text{mm}^3$ und Hämoglobinwerte unter 11 g/dl ein signifikant schlechteres DFS. An Hand dieser fünf Faktoren wurde ein prognostischer Score gebildet. Dabei ergab sich für das DFS mit jedem weiteren Risikofaktor eine signifikante Verschlechterung und im OS signifikant eine Verschlechterung für einen Risikoscore von 4 oder 5. Auch in der Auswertung von Vecchi et al. (1993) werden der histologische Subtyp noduläre Sklerose, B-Symptomatik und ein großer mediastinaler Befall als prognostisch ungünstige Faktoren in der multivariaten Analyse beschrieben. Die französische Gesellschaft für pädiatrische Onkologie (Landman-Parker, 2000) beschreibt als signifikante Faktoren in ihrer multivariaten Analyse für die Stadien I und II ein niedrigeres EFS für die Faktoren Hämoglobin, die histologische Form der nodulären Sklerose und mindestens zwei biologische Marker (BSR, Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Fibrinogen, Alpha2-Globulin, Albumin).

In internistischen Untersuchungen identifizierten Hasenclever und Diehl (1998) sieben prognostische Faktoren: Geschlecht (männlich), Alter (größer/gleich 45 Jahre), Stadium IV, Hämoglobin kleiner 10,5 g/dl, Leukozyten größer $15.000/\text{mm}^3$, Lymphozyten unter $600/\text{mm}^3$ oder unter 8 Prozent der Leukozyten oder beides und Serumalbumin kleiner 4 g/dl. Diese waren jedoch nach Intensivierung der Therapie nicht mehr nachweisbar (Hasenclever, 2002). Auch hier wurde ein prognostischer Faktor betreffend der bei Diagnose vorliegenden Risikofaktoren gebildet.

Neben den beschriebenen Faktoren konnten weitere prognostische Parameter erforscht werden. So beschreiben Nadali et al. (1998) den prognostischen Zusammenhang zwischen dem Serumspiegel von löslichen CD30 und dem

Krankheitsstadium sowie der Tumorlast. Weiterhin wurde über Zusammenhänge zwischen erhöhten Proliferationsmarkern (Ki-67, p53, Bcl-2, LMP1) und dem Behandlungserfolg berichtet (Zander et al., 2002). Darüber hinaus konnten mehrere Studien die Interaktion zwischen HRS-Zellen und umgebenden multiplen lymphoiden Zellen durch die Ausschüttung verschiedener Zytokine (IL-2, TNF-alpha) und dem Behandlungsergebnis nachweisen (Gorschlüter et al., 1995; Warzocha et al., 1998). Das von den HRS-Zellen gebildete Zytokin IL-10, welches die Funktion von aktivierten T-Zellen supprimieren kann, stellt einen weiteren wichtigen prognostischen Faktor dar (Bohlen et al., 2000), insbesondere bei EBV-assoziierten Fällen (Dukers et al., 2000).

1.4 Behandlung des Rezidivs eines Hodgkin Lymphoms bei Kindern und Erwachsenen

Die meisten Rezidive von Patienten mit HL treten innerhalb der ersten drei Jahre nach initialer Diagnosestellung auf. Auf Grund der guten Ergebnisse der Primärbehandlung können die Rezidivstrategien bei Kindern und Jugendlichen mit Rezidiv eines HL nicht an einer großen Patientenpopulation kontrolliert werden (Hudson et al., 2005).

Die Therapie eines Rezidivs oder Progresses des HL im Kindes- und Jugendalter besitzt jedoch gute Heilungschancen. In den Studien DAL-HD 78 bis DAL-HD 90 traten unter 1245 Studienpatienten insgesamt 125 Progresse oder Rezidive in einem Zeitraum von bis zu 15 Jahren nach Diagnose auf (Schellong und Riepenhausen, 2002). Eine aktualisierte Analyse von Schellong et al. (2005) wertete 176 Patienten mit Rezidiv oder Progress aus den DAL-/GPOH-Therapiestudien DAL-HD 78 – GPOH-HD 95 aus. Als Rezidivform traten dabei 51 Progresse (erneute Krankheitszeichen während der Therapie oder bis zu drei Monaten nach Therapieende), 57 Frührezidive (3 – 12 Monate nach Therapieende) und 68 Spätrezidive (über 12 Monate nach Therapieende) auf. Der mediane Abstand zwischen Beginn der Primärtherapie und Auftreten des Rezidivs/Progress betrug 1,1 Jahre (0,1 – 15,3 Jahre). 73 von diesen 176 Patienten bekamen ein zweites Rezidiv. Die Analyse ergab ein geschätztes DFS von 62 Prozent und ein OS von 75 Prozent. Betrachtet man die Rezidivformen nach der initialen TG traten in der TG 1 mit 54 Prozent am häufigsten Spätrezidive und in der TG 3 mit 48 Prozent verstärkt Progresse auf.

Seit 1986 erfolgte in Deutschland die Therapie nach einem histologisch gesicherten Rezidiv des HL im Kindes- und Jugendalter nach einem einheitlichen Konzept. Dabei erhielten die Patienten eine alternierende Chemotherapie mit 4-5 Zyklen (IEP, ABVD und teilweise COPP) und anschließend eine „involved field“ Bestrahlung mit einer Dosis von 25 – 30 Gy oder in vorbestrahlten Regionen bis kumulativ 45 Gy (Schellong

und Hornig-Franz, 1993). In der Auswertung von Schellong et al. (2005) erhielten die Patienten im Median fünf Zyklen Chemotherapie sowie im Median eine Bestrahlungsdosis von maximal 25 Gy für alle primären TG. Die Anzahl der Chemotherapiezyklen nimmt dabei keinen signifikanten Einfluss auf das Überlebensergebnis (DFS und OS). In 146 Toxizitätsbögen des Zyklus IEP von 70 Patienten traten hamätogene Toxizitäten Grad 3 und 4 nach WHO für Leukozyten in 28 Prozent, für Thrombozyten in vier Prozent und für Hämoglobin in 2,5 Prozent der Zyklen auf. Grad 3 Infektionen bestanden in vier Prozent und Grad 3 Neurotoxizitäten in 0,8 Prozent der Zyklen.

In den letzten Jahren erhielten pädiatrische Patienten mit einem progressiven Verlauf oder bei schlechtem Ansprechen der Rezidivtherapie immer häufiger eine Hochdosischemotherapie (HD-CT) und anschließende autologe Stammzelltransplantation (aSCT) (Dörffel und Schellong, 2006). So wurden in der Auswertung von Schellong et al. (2005) von 176 Studienpatienten 53 Patienten mit einer HD-CT mit anschließender aSCT behandelt, 18 Patienten in der Erstrezidivbehandlung und 35 Patienten zu einem späteren Zeitpunkt. Die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit des allgemeinen Überlebens (OS) nach Diagnose des Erstrezidivs beträgt dabei 51 Prozent (SD 8 Prozent). Alle 18 Patienten mit Transplantation im ersten Rezidiv gehörten in die Gruppe Progress oder Frührezidiv und waren in der Primärtherapie der TG 2 oder TG 3 zugeordnet. Davon bekamen acht Patienten ein erneutes Rezidiv und sieben Patienten verstarben. Von den anderen 35 Fällen überlebten 19 Patienten. Zusammenfassend wird festgestellt, dass Patienten mit einem Mehrfachrezidiv von einer Transplantation profitieren.

Die bisherige Datenlage über aSCT bei pädiatrischen Patienten mit HL ist eher gering. Verschiedene kleine pädiatrische Studien für Kinder und Jugendliche mit Hodgkin Rezidiv belegen dabei ein 5-Jahres EFS zwischen 31 und 70 Prozent (Williams et al., 1993; Baker et al., 1999; Frankovich et al., 2001; Lieskovsky et al., 2004; Verdeguer et al., 2000; Petropoulos et al., 2006). In der größten publizierten Analyse von Williams et al. (1993) ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im Ergebnis zwischen der pädiatrischen (Median 16,9 Jahre) und der erwachsenen Gruppe (Median 29,4 Jahre). Unabhängig vom Alter hatten Patienten mit einem refraktären Verlauf das schlechteste Ergebnis. In der Studie von Baker et al. (1999) ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im OS und FFTF zwischen einzelnen pädiatrischen Altersgruppen (< 13, 13-18, 19-21 Jahre) – auch nicht im Vergleich zur Erwachsenenpopulation in der gleichen Einrichtung. 44 von 53 Patienten der Studie erhielten zur Konditionierung CVB. Als signifikante Risikofaktoren stellten sich der

Krankheitsstatus sowie ein hohes LDH vor Transplantation heraus. In einer multivariaten Analyse identifizieren Frankovich et al. (2001) bei 34 Patienten mit einem Altersmedian von 17 Jahren einen extranodalen Befall oder ausgeprägten Befall vor aSCT als Risikofaktor für das DFS und OS. Dies stellt sich auch in der multivariaten Analyse von Lieskovsky et al. (2004) dar, wo ein primär refraktärer Verlauf, ein extranodaler Befall und die mediastinale Ausbreitung im Rezidiv ein negativer Prädiktor für das OS und EFS sind. Auch Claviez et al. (2008) beschreiben den Status vor aSCT als wichtigsten Prädiktor für das Ergebnis. So ergaben sich im Vergleich zwischen den Patienten mit chemosensitiven zu einem chemorefraktären Verlauf im PFS hoch signifikante Unterschiede. Mit einem hochgerechneten OS von 95 Prozent und EFS von 62 Prozent beschreiben Verdeguer et al. (2000) sehr positive Ergebnisse nach autologer Stammzelltransplantation. Zur Konditionierung waren in den Studien BEAM und CVB weit verbreitet.

Die HD-CT und nachfolgende aSCT ist inzwischen auch der häufigste Behandlungsansatz in internistischen Studien zur Behandlung eines Progress/Rezidiv des HL (Brice, 2008). Linch et al. (1993) und Schmitz et al. (2002) konnten in internistischen Studien aufzeigen, dass das EFS und FFTF bei Patienten mit Rezidiv eines HL nach aSCT signifikant besser ist als nach einer konventionellen Chemotherapie. Bei gleicher Therapietoxizität fanden sich bzgl. des OS keine signifikanten Unterschiede. Als HD-CT für eine aSCT haben BEAM und CVB eine große Bedeutung (Brice et al., 1997; Sweetenham et al., 1997; Sureda et al., 2001). Auch hier konnte in vielen Studien nachgewiesen werden, dass das Ansprechen auf die Rezidivchemotherapie den größten Einflussfaktor auf den Erfolg einer anschließenden aSCT darstellt (Mendler und Friedberg, 2009). Verschiedene Therapieregime erreichten ein erfolgreiches allgemeines Ansprechen (Remission größer 50 Prozent) vor autologer Stammzelltransplantation mit 66-88 Prozent (Rodriguez et al., 1999; Moskowitz et al., 2001; Schmitz et al., 2002; Josting et al., 2005). Auf Grund des starken Einflusses der Remission vor autologer Stammzelltransplantation soll bei allen Patienten nach zwei Zyklen Rezidivchemotherapie das Ansprechen überprüft und bei Bedarf das Therapieregime angepasst werden (Brice et al., 1997).

Auch in internistischen Studien wird die Rezidivbehandlung dem Rezidivzeitpunkt und der primären Ausbreitung der Erkrankung angepasst. Josting et al. (2000) beschrieben bei Patienten mit einem Spätrezidiv mit einer alleinigen Salvagechemotherapie zu mehr als 80 Prozent eine zweite Remission. Dabei ist in internistischen Studien auf Grund kumulativer Dosen sowie Zytostatikaresistenzen die Rezidivchemotherapie noch

mehr von der initialen Therapie abhängig. So wurden gute Ergebnisse mit den Chemotherapiezyklen ASHAP, DEXA-BEAM und ESHAP in der Rezidivbehandlung mit einer Ansprechrate von ca. 70 Prozent gemacht (Pfreundschuh et al., 1994; Aparicio et al., 1999; Pfreundschuh und Diehl, 1999; Rodriguez et al., 1999). Weiterhin stellen DHAP (Josting et al., 2005) und BEACOPP in gesteigerter Dosis (Diehl et al., 2003) ein erprobtes und wirksames Therapieregime in der Rezidivchemotherapie dar. Santoro et al. (2007) beschreiben in ihrer Studie ein sehr hohes Ansprechen (ORR 81 Prozent) mit IGEV als Rezidivchemotherapie.

Wie beschrieben haben die wenigen Patienten mit einem refraktären Krankheitsverlauf oder einem erneuten Rezidiv nach aSCT eine sehr schlechte Prognose. Ein Behandlungskonzept für diese Patientengruppe stellt die allogene Transplantation mit einem putativen Graft-versus-Lymphoma Effekt dar. Frühere Studien belegen eine hohe transplantationsassoziierte Mortalität der myeloablativen allogenen Konditionierung (Anderson et al., 1993; Milpied et al., 1996; Akpek et al., 2001). Die Einführung nicht-myeloablativer allogener Transplantationen mit reduzierter Konditionierung senkte die Toxizität. Sureda et al. (2008) sowie Thomson et al. (2008) beschreiben für diese Form der allogenen Transplantation (allo-RIC) ein OS von 28 -51 Prozent und PFS von 18-34 Prozent. Entsprechend der aSCT stellt das Ansprechen auf die zuvor verabreichte Chemotherapie den entscheidenden Prädiktor für das Ergebnis dar (Mendler und Friedberg, 2009). Monoklonale Antikörper gegen CD20 und CD30 sind eine weitere Therapieoption für die Behandlung therapierefraktärer Verläufe. So konnte zum Beispiel Rituximab (monoklonaler Antikörper gegen CD20) bei schwer zu behandelnden HL ein klinisches Ansprechen von 22 Prozent und in Kombination mit Gemcitabine von 48 Prozent erreichen (Younes et al., 2003; Oki et al., 2008). Da ein relativ hoher Prozentsatz der Patienten mit HL EBV-Genome in ihren Tumorzellen tragen, entwickelten Roskrow et al. (1998) als weitere Therapieoption EBV-zytotoxische T-Lymphozyten mit einer Modulation der Immunantwort auf EBV assoziierte Hodgkin-Zellen.

Viele Studien haben sich meist retrospektiv mit der Frage prognostischer Faktoren für den Erfolg einer Rezidivbehandlung befasst. Dabei stellt sich als entscheidender prognostischer Faktor bei pädiatrischen Patienten analog zu erwachsenen Patienten der Rezidivzeitpunkt und die Ausdehnung im Rezidiv dar (Claviez et al., 2008; Brice, 2008). Bei der prognostischen Faktoranalyse der 174 Patienten der DAL-HD Studien (Schellong et al., 2005) erwies sich der Zeitpunkt des Therapieversagens als stärkster prognostischer Faktor (univariat und multivariat). Patienten mit einem Progress hatten ein signifikant schlechteres Überleben als Patienten mit einem Früh- oder Spätrezidiv.

In der univariaten Analyse ergaben sich als weitere signifikante prognostische Faktoren für das DFS und das OS ein extranodaler Befall bei Erstdiagnose, die Zusammensetzung der primären Chemotherapie (mit oder ohne Verwendung von Procarbazin/Etoposid) sowie die primäre TG. In der multivariaten Analyse ergaben sich signifikante Unterschiede für das DFS in der Art der primären Chemotherapie sowie für das OS im Geschlecht.

Internistische Studien zeigen ähnliche Ergebnisse. Die Studien von Moskowitz et al. (2001) und Josting et al. (2002) stellen beide in ihrer multivariaten Analyse als signifikante prognostische Faktoren den Zeitpunkt des Rezidivs und den extranodalen Befall bei Rezidiv für das Ergebnis dar. Josting et al. (2002) beschreiben weiterhin eine Anämie bei Rezidiv als prognostischen Faktor und entwickelten einen prognostischen Score für Patienten mit Rezidiv.

1.5 Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie vor autologer Stammzelltransplantation im Rezidiv

Die FGD-PET ist eine etablierte Methode in der Diagnostik sowie der Beurteilung des Ansprechens unter Therapie beim HL. Sie stellt inzwischen eine der wichtigsten Beurteilungskriterien im therapeutischen Ansprechen bei Lymphomen dar (Juweid et al., 2007). Dabei zeigt zum Beispiel die Arbeit von Cremerius et al. (2001) den Wert einer FDG-PET zur Abschätzung der Prognose mit einem signifikanten Zusammenhang zwischen einem positiven PET-Befund und erniedrigten PFS Raten bei Patienten mit HL.

Wie beschrieben stellt der Status vor Transplantation den wichtigsten prognostischen Faktor für den Ausgang einer autologen Transplantation in der Rezidivbehandlung dar (Schmitz et al.; 1993; Mendler und Friedberg, 2009). Deshalb wurde in kleineren Studien die prognostische Aussagefähigkeit einer Untersuchung mittels FDG-PET vor autologer Transplantation untersucht. Becherer et al. (2002) betrachteten retrospektiv 16 Rezidivfälle eines HL oder NHL, welche 8 Wochen vor autologer Transplantation eine FDG-PET erhielten. Das PFS und OS betrug nach einem Jahr für Patienten mit negativem PET-Befund 100 Prozent, dagegen in der Gruppe mit einem positiven PET-Befund 18 und 55 Prozent. Inzwischen konnten in vielen Untersuchungen die Vorteile einer FDG-PET in der Beurteilung des Ansprechens der Chemotherapie im Vergleich zum Ergebnis nach HD-CT und aSCT in der Behandlung von Lymphomen nachgewiesen werden (Svoboda et al., 2006; Schot et al., 2007; Filmont et al., 2007).

2 Fragestellungen

Ausgehend von den bisherigen Erfahrungen der Rezidivbehandlung des HL bei Kindern und Jugendlichen soll die vorliegende Arbeit die Ergebnisse der Rezidivbehandlung der Studie GPOH-HD 2002 darstellen. Im Einzelnen sollen dabei Aussagen zu folgende Punkten getroffen werden:

1. Welche Risikofaktoren bestehen für die Entwicklung eines Rezidivs nach der Erstbehandlung eines HL im Kindes- und Jugendalter?
2. Wie und mit welchen Komplikationen und welchem Erfolg wurde die Rezidivbehandlung durchgeführt?
3. Welche Bedeutung hat die Beurteilung des Therapieansprechens mittels FDG-PET für die Prognose nach HD-CT und anschließender aSCT?

3 Material und Methodik

Es wurde eine retrospektive Datenauswertung der Studie GPOH-HD 2002 zur Behandlung des HL im Kindes- und Jugendalter durchgeführt. Der Fokus war dabei auf die Faktoren die zu einem Rezidiv führen können und auf die Analyse der Rezidivbehandlung gerichtet.

3.1 Primärbehandlung nach dem GPOH-HD 2002 Protokoll

In der Studie GPOH-HD 2002 wurde die Verträglichkeit einer Dosisintensivierung von Etoposid (Steigerung von 4 auf 5 Gaben) sowie der Einführung von Dacarbazin als Procarbazinersatz in der COPP Chemotherapie bei Jungen geprüft. Für Mädchen galten – mit der Einschränkung, dass in den TG 2 und 3 alle Patienten eine Radiotherapie nach Ende der Chemotherapie erhielten – die Richtlinien der GPOH-HD 95 Studie. In die Studie einbezogen wurden alle Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr, bei denen ein Morbus Hodgkin in einer Klinik mit Studienteilnahme diagnostiziert oder dieser zugewiesen wurde und bei denen kein Ausschlusskriterium (Tabelle 1) vorlag.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden in der Studienzentrale registriert. Es erfolgte therapiebegleitend eine standardisierte Dokumentation durch die jeweils behandelnde Klinik. Die Diagnose des HL wurde durch die Biopsie eines befallenen Lymphknotens oder eines anderen befallenen Gewebes gestellt. Die Subtypisierung erfolgte nach WHO-Klassifikation unter Berücksichtigung der Untergruppen der nodulären Sklerose (Bennett et al., 1985).

Tabelle 1 – Ausschlusskriterien für die Behandlung im Rahmen der GPOH-HD 2002 Studie

<ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv eines Morbus Hodgkin • Morbus Hodgkin als Zweitmalignom • Vorbehandlung bei massiven Mediastinaltumor) • Vorliegen einer schweren Grunderkrankung, wodurch die Protokollbehandlung nicht durchführbar oder nicht zumutbar ist • Ablehnung der protokollgemäßen Therapie oder wesentlicher Bestandteile durch den Patienten oder die Sorgeberechtigten

3.1.1 Definition der Therapiegruppen in der Studie GPOH-HD 2002

Die Zuordnung zu den einzelnen Ausbreitungsstadien erfolgte in Anlehnung an die Ann-Arbor-Klassifikation (Carbone et al., 1971). Zusätzlich kamen die im internationalen Konsens üblichen Kriterien für die Unterscheidung des Stadiums IV sowie den E-Stadien zur Anwendung. (Tabelle 2)

Tabelle 2 – Ausbreitungsstadien des Morbus Hodgkin lt. Protokoll GPOH-HD 2002

I	Befall einer einzelnen Lymphknotenregion (I) oder eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Gebietes (I _E).
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall extralymphatischer Organe oder Gebiete und einer oder mehrerer Lymphknotengruppen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II _E).
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), welcher begleitet werden kann von Milzbefall (III _S) und/oder von lokalisierten extralymphatischen Organ- oder Gewebefall (III _E) oder beiden (III _{ES}).
IV	Diffuser oder disseminierter Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Organen oder Gebieten mit oder ohne Befall von Lymphknoten.

Die Zuordnung zu E-Stadien war nur dann vorzunehmen, wenn der extralymphatische Befall per continuitatem mit befallenen lymphatischen Strukturen zusammenhing. Weiterhin wurde jedes Stadium in eine A- und B-Kategorie unterteilt. Bei Kategorie A fehlen die bei Kategorie B definierten Allgemeinsymptome:

- unerklärlicher Gewichtsverlust von mehr als 10 Prozent in den letzten sechs Monaten und/oder
- unerklärtes persistierendes oder rekurrendes Fieber über 38 Grad Celsius und/oder
- starker Nachtschweiß.

Unter Berücksichtigung der dargestellten Stadieneinteilung sowie A- und B-Kategorien, wurden die Patienten entsprechend des Ausbreitungsstadiums nach initialen Staging in drei TG eingeteilt. (Tabelle 3)

Tabelle 3 – Definition der Therapiegruppen in der Studie GPOH-HD 2002

Therapiegruppe (TG)		
1	2	3
IA, IB, IIA	I _E A, I _E B, II _E A, IIB, IIIA	II _E B, III _E A, III _E B, IIIB, IVA, IVB

Eine Besonderheit stellt die TG 0 dar, in welcher der Subtyp LPHL mit dem Ausbreitungsstadium IA oder IIA nach kompletter Resektion eingegliedert wurde.

3.1.2 Behandlungsplan in der Studie GPOH-HD 2002

Der Behandlungsplan richtete sich entsprechend der Einteilung in die TG. Patienten der TG 0 erhielten keine Chemotherapie, sondern wurden nur operiert und beobachtet. Entsprechend der Stratifikation in den TG 1 bis 3 bekamen die Patienten eine unterschiedliche Anzahl von Chemotherapiezyklen. Die Zusammensetzung der Chemotherapiezyklen war in der Studie GPOH-HD 2002 abhängig vom Geschlecht. Nach Chemotherapie erhielten alle Patienten der TG 2 und TG 3 sowie Patienten der TG 1 ohne Erreichen einer kompletten Remission eine Radiotherapie. (Abbildung 1 und 2)

In allen Chemotherapiezyklen wurden laut Studienprotokoll folgende Medikamente verwendet:

- OPPA – Vincristin, Procarbazin, Prednison und Adriamycin,
- OEPA – Vincristin, Etoposid, Prednison und Adriamycin,

- COPP – Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Procarbazin sowie
- COPDIC – Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Dacarbazin.

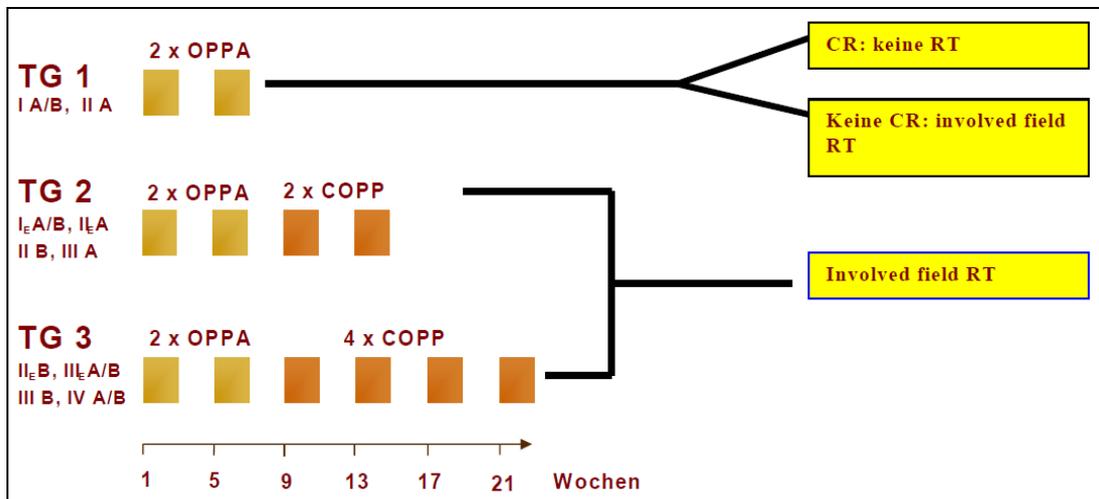


Abbildung 1 – Therapieplan Mädchen (Studienprotokoll GPOH-HD 2002 Studie)

Dargestellt wird der Therapieplan der Mädchen im Rahmen der Studie GPOH-HD 2002. Alle Patientinnen erhalten zu Beginn zwei Zyklen OPPA. Sofern indiziert erhalten Patientinnen der TG 1 anschließend eine Radiotherapie. Patientinnen der TG 2 und der TG 3 erhalten nach den ersten zwei Chemotherapiezyklen noch zwei bzw. vier weitere Zyklen COPP und werden anschließend bestrahlt.

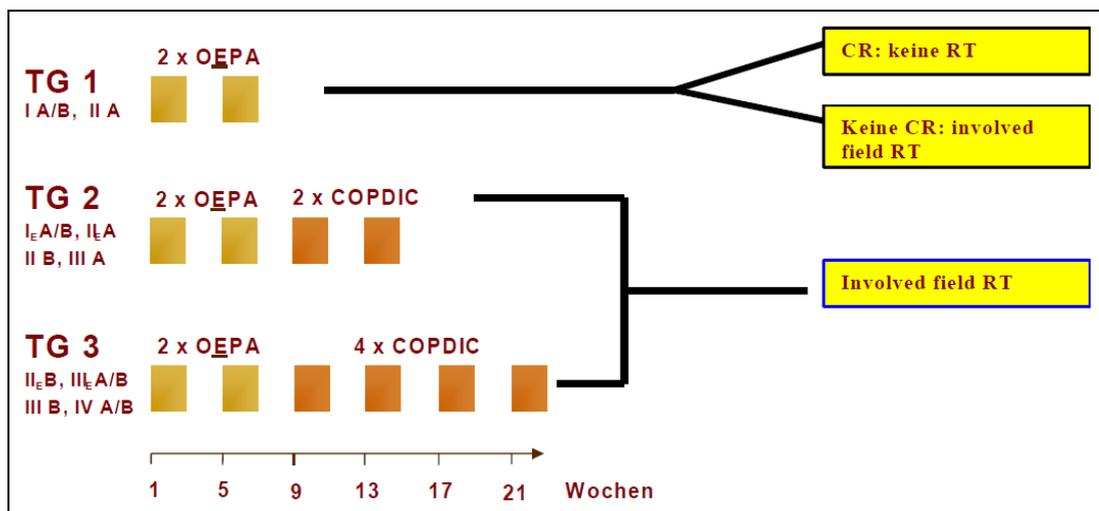


Abbildung 2 – Therapieplan Jungen (Studienprotokoll GPOH-HD 2002 Studie)

Dargestellt wird der Therapieplan der Jungen im Rahmen der Studie GPOH-HD 2002. Alle Patienten erhalten zu Beginn zwei Zyklen OEPA. Sofern indiziert erhalten Patienten der TG 1 anschließend eine Radiotherapie. Patienten der TG 2 und der TG 3 erhalten nach den ersten zwei Chemotherapiezyklen noch zwei bzw. vier weitere Zyklen COPDIC und werden anschließend bestrahlt.

Nach Ende der Chemotherapie erfolgte – sofern indiziert (s.o.) eine „involved field“ Radiotherapie der initial befallenen Regionen mit 20 Gy. Bei unzureichendem Ansprechen wurde die jeweilige Region mit 10 oder 15 Gy aufgesättigt.

3.1.3 Rezidivbehandlung in der Studie GPOH-HD 2002

Für die Behandlung eines Progresses / Rezidivs nach vorangegangener Primärtherapie wurden im Protokoll Therapieempfehlungen gegeben. Unter Berücksichtigung der Erfahrung, dass Patienten mit einem Progress oder frühen Rezidiv deutlich schlechtere Behandlungsergebnisse als Patienten mit einem späten Rezidiv (Schellong et al., 2005) aufweisen, wurde für diese Patienten der Einsatz einer HD-CT mit BEAM und anschließender aSCT empfohlen. Neben den bekannten Chemotherapiezyklen IEP und ABVD aus den Vorgängerstudien erhielten einige Patienten wegen Medikamentennebenwirkungen oder Unverträglichkeiten den Zyklus DHAP, der bei erwachsenen Patienten mit einem Rezidiv des HL etabliert ist (Josting et al., 2005).

3.1.3.1 Definition der Rezidive

Die Einteilung der Rezidive erfolgte auf Grundlage des Auftretens nach Beendigung der Primärtherapie.

1. **Progress** – refraktärer Verlauf oder erneutes Auftreten während der Primärbehandlung und bis zu 3 Monaten nach Ende der Primärbehandlung.
2. **Frührezidiv** – erneutes Auftreten eines HL in der Zeit zwischen 3 und 12 Monaten nach Ende der Primärbehandlung.
3. **Spätrezidiv** – erneutes Auftreten eines HL nach 12 Monaten der Beendigung der Primärbehandlung.

3.1.3.2 Rezidivbehandlung

Als Empfehlung sollten die Patienten in der Regel je zwei Kurse IEP und ABVD erhalten. Die Medikamentenkombinationen sind in den nachfolgenden Tabellen 8 und 9 aufgeführt.

Tabelle 8 – IEP-Zyklus

Zytostatikum	Tag	TD (mg/m ²)	Applikation
Ifosfamid (unter Gabe von Mesna)	1 – 5	2000	i. v., 24 Std.-Infusion*
Etoposid	1 – 5	125	i. v., 2 Std.-Infusion
Prednison	1 – 5	100	p. o., in 3 ED

Tabelle 9 – ABVD-Zyklus

Zytostatikum	Tag	TD (mg/m ²)	Applikation
Adriamycin	1, 15	25	i. v., 4 Std.-Infusion
Bleomycin	1, 15	10	i. v., Bolus
Vinblastin	1, 15	6	i. v., Bolus
Dacarbazin	1, 15	375	i. v., 2 Std.-Infusion

Bei Medikamentenunverträglichkeit im IEP- oder ABVD-Zyklus sollte der Zyklus DHAP (Tabelle 10) verwendet werden.

Tabelle 10 – DHAP-Zyklus

Zytostatikum	Tag	TD (mg/m ²)	Applikation
Dexamethason	1 – 4	24	i. v., in 3 ED
Cisplatin	1	100	i. v., 24 Std.-Infusion
ARA-C	2	4000	i. v., in 2 ED als 3 Std.-Infusion im Abstand von 12 Stunden

Neben allgemeinen Nebenwirkungen der Chemotherapie wie Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Haarausfall und das Risiko von Sekundärmalignomen gibt Tabelle 11 einen Überblick über weitere Nebenwirkungen der in der Rezidivchemotherapie verwendeter Medikamente.

Tabelle 11 – Spezifische Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente in der ersten Rezidivbehandlung

Ifosfamid	tubuläre Nephropathie, Ausscheidungsstörung der Niere, hämorrhagische Zystitis, Krampfanfälle
Etoposid	allergische Reaktion, Mukositis, periphere Neuropathien, ZNS-Toxizitäten, Knochenmarkdepression,
Prednison/ Dexamethason	Osteonekrosen, Ödeme, Gewichtszunahme, erhöhtes Infektionsrisiko, psychische Veränderungen
Adriamycin	Herzmuskelschädigung
Bleomycin	Pneumonitis, Lungenfibrose, Muskelschmerzen, Schüttelfrost, allergische Reaktionen, Raynaud-Phänomen, Hyperkeratosen, Ödeme, Striae
Vinblastin	periphere Neuropathie, Obstipation, inadäquate ADH-Sekretion
Dacarbazin	starke Übelkeit, Diarrhoe, grippale Symptome, allergische Exantheme der Haut, Fieber, Photosensibilisierung, lokale Venenreizungen, Flush, Toxizitäten an ZNS, Leber und Nieren
Cisplatin	tubuläre Nephropathie, Ausscheidungsstörung der Niere, Hörstörungen
Cytarabin	Krampfanfälle, zentrale Neuropathie, Keratokonjunktivitis, gastrointestinale Nebenwirkungen, Nieren- und Leberfunktionsstörung, interstitielle Pneumonie, Herzmuskelschädigung, Gesichtsflush

Patienten mit einem Spätrezidiv der primären TG 1 sollten nach vier Chemotherapiezyklen bestrahlt werden. Für die anderen Patienten der Gruppe der Spätrezidive und alle Patienten mit einem Frührezidiv wurde eine Behandlung entsprechend ihres Ansprechens auf die Rezidivtherapie empfohlen. Dabei sollten bei gutem Ansprechen nur eine Bestrahlung, bei nicht ausreichendem Ansprechen eine HD-CT mit anschließender aSCT und ggf. folgender Radiotherapie erfolgen. Patienten mit einem Progress sollten nach der Rezidivchemotherapie ebenfalls einer HD-CT mit anschließender aSCT und ggf. nachfolgender Radiotherapie zugeführt werden.

Bei Patienten mit geplanter HD-CT und aSCT war vorgesehen, dass während der Behandlungszyklen eine Stammzellapharese erfolgte, bis ausreichend CD34⁺ Stammzellen zur Verfügung standen. Die Hochdosistherapie sollte grundsätzlich mittels BEAM mit den Medikamenten BCNU, Etoposid, ARA-C und Melphalan erfolgen.

3.2 Patientencharakteristik

Innerhalb der Studie GPOH-HD 2002 wurden von November 2002 bis Dezember 2005 Patienten bis zum 18. Lebensjahr mit einem Hodgkin-Lymphom behandelt. Unter Berücksichtigung der dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien konnten 639 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, davon 344 männliche Patienten (53,8 Prozent) und 295 weibliche Patienten (46,2 Prozent). Der Mittelwert des Alters aller Patienten bei Erstmanifestation betrug 13,9 Jahre (Std.-Abw. 3,2).

Tabelle 12 – Rezidive der Studie GPOH-HD 2002

Therapiegruppe		GPOH-HD 2002	
		Gesamt	Rezidiv
TG 0	männlich	6	4 66,7 %
	weiblich	1	0
TG 1	männlich	134	12 8,9 %
	weiblich	99	4 4,0 %
TG 2	männlich	74	4 5,4 %
	weiblich	75	4 5,3 %
TG3	männlich	130	13 10 %
	weiblich	120	16 13,3 %
Gesamt	männlich	344	33 9,6 %
	weiblich	295	24 8,1 %

582 Fälle konnten histologisch und immunhistochemisch einem cHL und 57 Fälle einem LPHL zugeordnet werden. Neun männliche Patienten wurden in eine parallele Pilotstudie mit einer abgeänderten Konsolidierungs-Chemotherapie (VECOPA) statt

COPDAC-Zyklen behandelt. Da die GPOH-HD 2002 / VECOPA-Studie innerhalb der Laufzeit der HD-2002 Studie startete, wurden diese neun Patienten, welche bis zum Ende der Rekrutierung der HD-2002 Studie registriert wurden ebenfalls in die vorliegende Auswertung miteinbezogen. Von den 639 eingeschlossenen Studienpatienten entwickelten bis zum 31.12.2009 insgesamt 57 Patienten ein erstes Rezidiv. Die Verteilung auf die TG bei Primärtherapie ist in Tabelle 12 zusammengefasst. Dabei traten 33 Rezidive bei Jungen (57,9 Prozent) und 24 Rezidive bei Mädchen (42,1 Prozent) auf. Bei Erstmanifestation des HL betrug das Alter der Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, im Mittelwert 14,2 Jahre (5,4 bis 17,7 Jahre, Median 15,3 Jahre) und bei Diagnose des ersten Rezidivs im Mittelwert 15,4 Jahre (6,1 bis 20,8 Jahre, Median 16,2 Jahre). Bei 49 der 57 Rezidivpatienten lag bei Erstmanifestation ein cHL und bei 8 Patienten ein LPHL vor.

3.3 Methoden

3.3.1 Zentrale Referenzbegutachtung

Die Studie GPOH-HD 2002 sah eine zentrale Referenzbegutachtung für das Staging sowie das erste und bei Bedarf für das zweite Restaging der Patienten vor. Dies erfolgte in der Studienzentrale innerhalb der einmal wöchentlich stattfindenden interdisziplinären Tumorkonferenz. Somit wurden sowohl das Stadium der Erkrankung, wie auch das Ansprechen auf die Therapie zentral und damit für jeden Patienten einheitlich festgelegt. Weiterhin wurde auch die Frage der Durchführung einer Strahlentherapie in TG 1 sowie die Strahlentherapieempfehlung bei allen anderen Patienten geklärt. Beim Staging wurden neben dem Ersterhebungsbogen alle initialen Bilder und Befunde, das heißt Computer- und Magnetresonanztomographie, optional PET-Datensätze und -Befunde, Sonographie und Histologie sowie Operationsberichte an die Studienzentrale übersendet. Auf dieser Basis erhielten die behandelnden Ärzte anschließend die Referenz-Stadien- und Therapiegruppenzuordnung nebst detaillierter Bestimmung der Befallsvolumina und -regionen für den Patienten. Zum Restaging wurden erneut die Schnittbildgebungsdaten und Befunde zentral ausgewertet und das Ansprechen bestimmt, so dass nach Ende der Chemotherapie individuelle response-adaptierte Strahlenpläne für die Patienten erstellt werden konnten.

3.3.2 Dokumentation der Behandlungsverläufe

Die Studienärzte in den angeschlossenen Kliniken dokumentierten auf standardisierten Dokumentationsbögen die Applikation der Chemotherapie, die aufgetretene Toxizität und die durchgeführte Radiotherapie. Diese Daten wurden an die Studienzentrale weiter geleitet und dort in einer Datenbank pseudonymisiert verwaltet. Schwere Komplikationen, Rezidive, Zweittumore und Todesfälle wurden der Studienzentrale durch Formulare für Ereignismeldungen sofort mitgeteilt. Jährlich erfolgte durch die Studienzentrale über einen Statusbogen die Abfrage des Patientenstatus inklusive chemo- und strahlentherapeutischer (Spät-)Toxizitäten. Diese vorliegenden Studiendokumentationen wurden im Rahmen der Dissertation ausgewertet. Weiterhin erfolgte eine standardisierte Abfrage fehlender Angaben bei den betreffenden Kliniken.

3.3.3 Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs

Zu Beginn der vorliegenden Arbeit erfolgte eine Einteilung der Rezidive entsprechend des zeitlichen Auftretens nach Ende der Primärtherapie. Dafür wurde der Zeitraum des jeweils letzten Behandlungstags der Primärtherapie (letzte Einnahme Prednison oder letzter Tag der Bestrahlung) bis zum Datum der histologischen Bestätigung des Rezidivs oder Feststellung des Progresses festgelegt. Anschließend wurden die entsprechenden Rezidivzeitpunkte den jeweiligen primären TG der GPOH-HD 2002 Studie zugeordnet.

Neben der Auswertung der primären TG erfolgte eine Einteilung der Rezidive entsprechend der bei Erstmanifestation bestehenden Symptome (jeweilige Definition siehe Kap. 3.3.1):

- A- oder B-Symptomatik,
- E-Befall,
- Stadium IV und
- histologischer Subtyp

im Vergleich zu den Studienpatienten ohne Rezidiv.

Für die Auswertung der Risikofaktoren wurde der Zeitpunkt des krankheitsfreien Überlebens (DFS) verwendet. Das DFS definiert dabei die Zeitspanne zwischen dem primären Therapiebeginn und dem Beginn der Progression oder des Rezidivs der Erkrankung.

3.3.4 Ursachen des Rezidivs durch Komplikationen in der Primärtherapie

Um eine Aussage über den Zusammenhang möglicher Komplikationen in der Primärtherapie und Entwicklung eines Rezidivs zu erhalten, wurden die Daten in den Bereichen:

- Dauer der Chemotherapie,
- Zeitabstand zwischen Ende Chemotherapie und Beginn Radiotherapie und
- Dauer der Radiotherapie

zwischen den Patientengruppen mit und ohne Rezidiv verglichen. Laut Studienprotokoll dauerte ein Chemotherapiezyklus 15 Tage. Das Intervall zwischen den einzelnen Behandlungszyklen betrug 14 Tage. Unter Berücksichtigung dieser Zeiträume wird von einer studienkonformen Chemotherapiedauer in den einzelnen TG wie folgt ausgegangen: TG 1 – 44 Tage, TG 2 – 102 Tage und TG 3 – 160 Tage.

Die Radiotherapie sollte laut Protokoll bis 35 Tage nach Ende der Chemotherapie (letzte Einnahme Prednison) beginnen und in einem Zeitfenster von 2 – 3 Wochen pro supra- oder infradiaphragmalen Feld stattfinden. Bei Bestrahlung beider Felder mit einem größeren Volumen konnte zwischen den Bestrahlungsserien eine Pause von zwei bis längstens vier Wochen (abhängig vom Zustand des Patienten) erfolgen.

3.3.5 Referenzbegutachtung in der Rezidivbehandlung

Entsprechend der Primärbehandlung erfolgte während der Rezidivbehandlung zu den therapeutischen Zeitpunkten:

- Diagnose des Rezidivs (Staging Rezidiv),
- nach zwei Kursen Rezidivchemotherapie (early response assessment, eRA) und
- nach vier Kursen Chemotherapie oder vor autologer Stammzelltransplantation (late response assessment, IRA)

eine zentrale Referenzbegutachtung und Dokumentation durch die Studienzentrale.

3.3.6 Auswertung der Rezidivbehandlung

Die Dokumentation und Referenzbegutachtung wurde entsprechend des jeweiligen Rezidivzeitpunktes (Kapitel 3.1.4) und der initialen TG (Kapitel 3.1.1) ausgewertet. Dabei orientiert sich die Einteilung und Beschreibung des Behandlungsregimes an den Empfehlungen des Studienprotokolls nach folgenden Kriterien:

1. Rezidivchemotherapie und anschließende Bestrahlung oder

2. Rezidivchemotherapie und HD-CT mit anschließender aSCT oder
3. Rezidivchemotherapie und HD-CT mit anschließender aSCT und zusätzlicher Radiotherapie oder
4. individueller Heilversuch.

Die Auswertung der Ergebnisse im Rahmen der ersten Rezidivbehandlung erfolgte entsprechend der Faktoren:

- Gesamtüberleben (OS) – wird definiert als der Zeitraum von Beginn der Rezidivbehandlung bis zum Todeszeitpunkt (unabhängig von der Todesursache) und
- Progressionsfreies Überleben (PFS) – wird definiert als der Zeitraum von Beginn der Rezidivbehandlung bis zum erneuten Fortschreiten der Erkrankung (Progress/Rezidiv) oder dem Todesdatum des Patienten (unabhängig von der Todesursache) - je nachdem was zuerst eintritt.

Dabei wurden Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von unter 12 Monaten in der Berechnung der Ergebnisse nicht berücksichtigt. Refraktäre Verläufe sowie die Behandlung von Zweitrezidiven werden an Hand der Studiendaten beschrieben.

Weiterhin wird die durchgeführte Rezidivchemotherapie unter den verabreichten Chemotherapiezyklen

- Standardchemotherapie mit IEP und ABVD,
- Rezidivchemotherapie mit dem Zyklus DHAP und
- anderen Rezidivchemotherapiezyklen

entsprechend der jeweiligen Rezidivform und der primären TG dargelegt.

Aussagen über die Verträglichkeit der Rezidivchemotherapie wurde durch die Auswertung der vorliegenden Toxizitätsbögen (Anlage 1) erhoben. Die Einstufung des Allgemeinzustandes und der Toxizitäten unter Rezidivchemotherapie erfolgte entsprechend der National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC v.2.0).

3.3.7 Positronen-Emissions-Tomographie

Bei den meisten Patienten mit HD-CT und anschließender aSCT wurde eine FDG-PET zum Staging im Rahmen des early und late response assessment durchgeführt. Mit der Ganzkörper-FDG-PET wird in einem Untersuchungsgang der gesamte Körper auf Läsionen untersucht und abgebildet. Vor der Applikation der ¹⁸F-Fluordesoxyglucose muss eine mindestens sechs-stündige Nahrungskarenz eingehalten werden. Die intravenös zu injizierende Aktivitätsmenge der ¹⁸F-Fluordesoxyglucose richtet sich nach der geplanten Darstellung (2D oder 3D) in Abhängigkeit vom Körpergewicht

entsprechend den Empfehlungen für PET-CT in der pädiatrischen Onkologie nach der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (EANM). Während der Injektion und der Uptakephase dürfen die Patienten nicht frieren und müssen still liegen bleiben. Die Aufnahme mit dem PET-Scanner soll idealerweise nach 90 Minuten beginnen. Dabei werden Aufnahmen vom Oberrand des Ohres bis zur Mitte des Oberschenkels durchgeführt. Bei Nachweis eines Knochenmarkbefalls müssen zusätzlich die unteren Extremitäten aufgenommen werden.

Die Bewertung der FDG-PET-Untersuchung im Rahmen des early oder late response assessment erfolgte in Kenntnis des prätherapeutischen PET-Befundes nach folgenden Kriterien:

- Beurteilung negativ – keine fokale Anreicherung (0-0) oder noch geringfügig diffuse Anreicherung (0-1) in allen initial befallenen Regionen,
- Beurteilung positiv – noch leichte aber eindeutige Anreicherung (1-2) oder deutliche Anreicherung bei mindestens einer initial befallenen Region (1-3),
- PET unklar – zum Beispiel auf Grund Anreicherung im braunen Fettgewebe in mindestens einer initial befallenen Region.

Das Ergebnis nach autologer Stammzelltransplantation wurde entsprechend der Faktoren:

- Gesamtüberleben (OS) – Zeitpunkt zwischen Datum der autologen Stammzelltransplantation und dem Todeszeitpunkt (unabhängig von der Todesursache) und
- Progressionsfreies Überleben (PFS) – Zeitpunkt zwischen Datum der autologen Stammzelltransplantation bis zum erneuten Fortschreiten der Erkrankung (Progress/Rezidiv) oder dem Todesdatum des Patienten (unabhängig von der Todesursache) - je nachdem was zuerst eintritt

bewertet. Dabei wurden Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von unter 12 Monaten in der Berechnung der Ergebnisse nicht berücksichtigt.

3.4 Statistische Programme

Es erfolgte eine deskriptive Aufarbeitung der vorliegenden Daten der Studie GPOH-HD 2002. Weiterhin wurden passende Analyseverfahren zur Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit durchgeführt. Die Auswertung und statistische Datenanalyse erfolgte mit den Programmen Microsoft Office Excel 2007 sowie SPSS (Version 12). Einzelne Merkmale werden in der Arbeit durch Häufigkeitstabellen beschrieben.

Nominalskalierte (dichotome) Variablen werden betreffend ihrer Ausprägung durch Kreuztabellen verglichen. Die Überprüfung der Unabhängigkeit zweier Variablen erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test oder mit dem Exakten Test nach Fisher. Bei intervallskalierten Variablen wurde die Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Als statistische Kennwerte nicht normalverteilter intervallskalierter Variablen werden der Median und die beiden Quartile angegeben sowie eine Überprüfung der Übereinstimmungen mit dem U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt. Durch eine multivariate Analyse wurde der Einfluss unabhängiger Variablen auf die abhängige Variable mit Hilfe der Regressionsanalyse nach Cox überprüft. Ereignisdaten- und Überlebensanalyse werden mit der Methode der Sterbetafeln oder der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. In diesen Fällen wurde als Signifikanztest der Wilcoxon-Gehen-Test oder entsprechend der Log-Rank-Test verwendet. Eine Annahme der Alternativhypothese erfolgte ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$.

4 Ergebnisse

4.1 Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidives

4.1.1 Risikofaktor Geschlecht

Wie unter 3.2 (Patientencharakteristik) dargestellt, entwickelten 33 von 344 männlichen Patienten sowie 24 von 295 weiblichen Patienten ein Rezidiv ($p = 0.58$).

4.1.2 Risikofaktor Alter

Tabelle 13 verschafft einen Überblick über die Verteilung des Alters bei Therapiebeginn von Patienten mit Rezidiv im Vergleich zu Patienten ohne Rezidiv.

Tabelle 13 – Alter der Patienten bei Therapiebeginn

		Alter der Patienten bei Therapiebeginn der Erstmanifestation			
		Patienten	MW	SD	Median
Rezidiv	ja	57	14,4	3,0	15,5
	nein	582	13,8	3,2	14,6

Der sich darstellende Unterschied im Alter bei Erstmanifestation ist nicht signifikant ($p = 0.17$).

4.1.3 Risikofaktor initiale Therapiegruppe

Tabelle 14 gibt einen Überblick über die Verteilung der Rezidive in Abhängigkeit der initialen TG und des Rezidivzeitpunktes.

Tabelle 14 – Verteilung der Patienten auf die initialen Therapiegruppen und die Rezidivzeitpunkte

Rezidivzeitpunkt	Initiale Therapiegruppe			
	TG-0	TG-1	TG-2	TG-3
Progress	0	1 6,3 %	1 12,5 %	13 44,8 %
Frührezidiv	1 25 %	10 62,5 %	5 62,5 %	12 41,8 %
Spätrezidiv	3 75 %	5 31,2 %	2 25 %	4 13,8 %
Gesamtzahl der Rezidivpatienten	4 100 %	16 100 %	8 100 %	29 100 %
Gesamtzahl der Protokollpatienten	7	233	149	250

Betrachtet man die Rezidive nach dem Zeitpunkt des Auftretens nach Ende der Erstbehandlung haben 14 Patienten ein Spätrezidiv (24,6 Prozent), 28 Patienten ein Frührezidiv (49,1 Prozent) und 15 Patienten einen Progress (26,3 Prozent) erlitten.

4 von 7 Patienten der TG 0 entwickelten ein Rezidiv. Da Patienten dieser TG eine andere Behandlung erhielten, beziehen sich die folgenden Auswertungen auf die Patienten der TG 1 bis 3.

Bei Patienten, die initial in der TG 3 behandelt wurden, treten signifikant häufiger Rezidive auf, als bei Patienten in der TG 1 und TG 2 ($p = 0.03$). Das Risiko für ein Rezidiv nach initialer Behandlung in der TG 3 ist 1,9fach höher als in TG 1/TG 2 (RR 1,85, KI 1,11 – 3,08). Darüber hinaus finden sich bei Patienten, die initial in der TG 3 behandelt wurden, signifikant häufiger Progressen als bei Rezidivpatienten, die initial in den anderen TG behandelt wurden ($p < 0.001$).

Patienten der TG 3 haben ein 4-Jahres DFS von 0,88 (SD 0,02) im Vergleich zu 0,94 (SD 0,02) der TG 2 und 0,93 (SD 0,02) der TG 1 (Abbildung 3).

Ein initial ausgedehntes Stadium ist somit als Risikofaktor für die Entwicklung eines Rezidivs anzusehen.

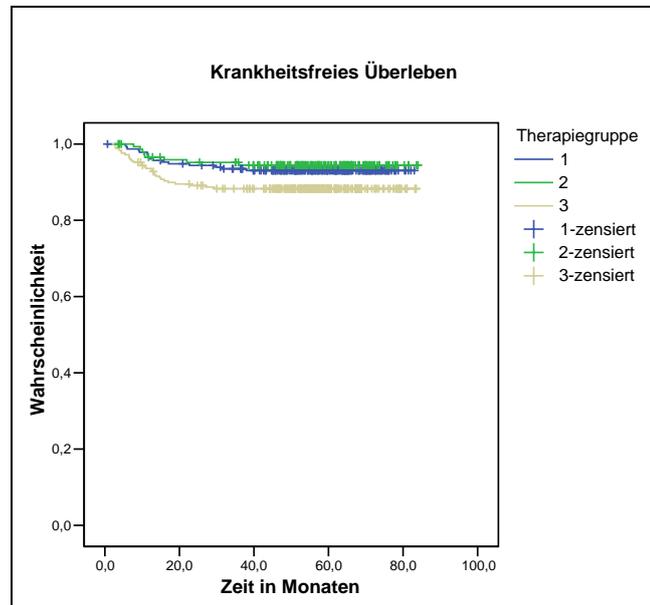


Abbildung 3 – Krankheitsfreies Überleben (DFS) in Abhängigkeit der Therapiegruppe bei Erstmanifestation

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens (DFS) nach Therapiebeginn in Abhängigkeit von der Therapiegruppe (exklusive TG0). Berücksichtigt ist der Zeitraum von Therapiebeginn bis zum erneuten Auftreten krankheitsrelevanter Symptome. Nach dem Zeitraum Therapiebeginn – letztes Follow up und nicht eingetretenen Rezidiv/Progress wurden die jeweiligen Fälle zensiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt zum Zeitpunkt der Auswertung 56,6 Monate.

4.1.4 Risikofaktor initiale B-Symptomatik

Bei 223 Patienten der TG 1-3 wurde bei Erstmanifestation eine B-Symptomatik diagnostiziert. Davon entwickelten 25 Patienten ein Rezidiv. Im Gegensatz dazu trat nur in 28 von 409 Fällen ohne B-Symptomatik ein Rezidiv auf (Tabelle 15). Somit haben Patienten mit B-Symptomatik bei Erstmanifestation ein 1,6fach erhöhtes Risiko für ein Rezidiv als Patienten ohne initiale B-Symptomatik ($p = 0.07$).

Patienten der TG 1-3 mit B-Symptomatik bei Manifestation haben ein 4-Jahres DFS von 0,88 (SD 0,02) im Vergleich zu 0,92 (SD 0,01) ohne B-Symptomatik ($p = 0.04$).

Tabelle 15 – Verteilung der Patienten nach initialer B-Symptomatik und Rezidiv

B-Symptomatik Erstmanifestation	erstes Rezidiv	
	ja	nein
ja	25 11,2 %	198 88,8 %
nein	28 6,8 %	381 93,2 %

RR 1,64 (KI 0,98 – 2,72)

4.1.5 Risikofaktor initialer E-Befall

Von 176 Patienten mit extranodalem (E)-Befall bei Ersterkrankung der TG 1-3 entwickelten 22 Patienten ein Rezidiv, während nur bei 31 von 456 Patienten ohne E-Befall bei Ersterkrankung ein Rezidiv auftrat (Tabelle 16).

Tabelle 16 – Verteilung der Patienten nach initialen E-Befall bei Ersterkrankung und Rezidiv

E-Befall Erstmanifestation	erstes Rezidiv	
	ja	nein
ja	22 12,5 %	154 87,5 %
nein	31 6,8 %	425 93,2 %

RR 1,84 (KI 1,1 – 3,06)

Daraus ergibt sich, dass Patienten mit initialen E-Befall ein 1,8fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Patienten ohne initialen E-Befall aufweisen ($p = 0.03$).

Patienten der TG 1-3 mit E-Befall bei Erstmanifestation haben ein 4-Jahres DFS von 0,86 (SD 0,03) im Vergleich zu 0,93 (SD 0,01) ohne E-Befall ($p = 0.02$).

4.1.6 Risikofaktor primäres Stadium IV

Von insgesamt 489 Patienten der TG 1-3, welche bei Ersterkrankung ein Stadium I - III aufwiesen, trat bei 39 Patienten ein Rezidiv auf. Von den 143 Patienten mit einer initialen Einstufung in Stadium IV, bekamen 14 Patienten ein Rezidiv (Tabelle 17).

Tabelle 17 – Verteilung der Patienten nach Stadien bei Ersterkrankung und Rezidiv

Stadium bei Ersterkrankung	Rezidiv	
	ja	nein
IV	14 9,8 %	129 90,2 %
I - III	39 8,0 %	450 92,0 %

RR 1,23 (KI 0,67 – 2,16)

Patienten mit einem initialen Stadium IV bei Ersterkrankung haben ein 1,2fach erhöhtes Risiko, ein Rezidiv zu entwickeln im Vergleich zu Patienten mit einem initialen Stadium I - III bei Ersterkrankung ($p = 0,5$). Vergleicht man nur Stadium IV und II, so ergibt sich ein gleiches Risiko (RR 1).

Abbildung 4 stellt die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens in Abhängigkeit des Stadiums bei Erstmanifestation dar.

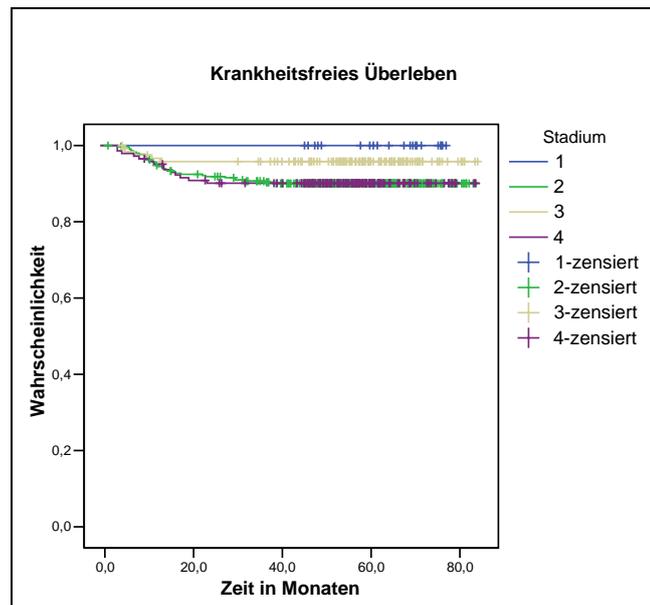


Abbildung 4 – Krankheitsfreies Überleben in Abhängigkeit des Stadiums bei Erstmanifestation

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens (DFS) nach Therapiebeginn in Abhängigkeit des Stadiums der TG 1-3. Das 4-Jahres DFS des Stadium I beträgt 1,0, des Stadium II 0,89 (SE 0,02), des Stadium III 0,95 (SE 0,02) und des Stadium IV 0,89 (SE 0,02). Berücksichtigt ist der Zeitraum von Therapiebeginn bis zum erneuten Auftreten krankheitsrelevanter Symptome. Nach dem Zeitraum Therapiebeginn – letztes Follow up und nicht eingetretenen Rezidiv/Progress wurden die jeweiligen Fälle zensiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt zum Zeitpunkt der Auswertung 56,6 Monate.

4.1.7 Risikofaktor primäre Histologie

49 von 582 Patienten mit einem cHL entwickelten ein erstes Rezidiv. Von 57 Patienten mit einem LPHL trat ein erstes Rezidiv bei 8 Patienten auf. Ohne Berücksichtigung der TG 0 (anderes Therapieregime) besteht ein gleiches Risiko bzgl. der Entwicklung eines Rezidivs zwischen cHL und LPHL ($p = 1.0$).

Betrachtet man nur die vorliegenden cHL entwickelten 40 von 406 Patienten (9,8 Prozent) mit einer nodulär-sklerosierenden Form (NS) ein Rezidiv. Weiterhin trat in 6 von 151 Fällen (4,0 Prozent) des Mischtyps (MC) sowie in 2 von 19 Fällen (11,7 Prozent) des lymphozytenreichen Subtyps (LR) ein Rezidiv auf. Der einzige Patient mit einem lymphozytenarmen cHL (LD) rezidierte. Patienten mit einer nodulär-sklerosierenden Form besitzen ein 2,5fach erhöhtes Risiko ein Rezidiv zu entwickeln im Vergleich zu Patienten mit Mischtyp ($p = 0.02$).

Vergleicht man die beiden Subtypen der nodulär-sklerosierenden Form entwickeln 16 von 145 des Typ Bennett 1 sowie von 6 von 52 des Typ Bennett 2 ein Rezidiv. Damit besteht ein gleiches Risiko für beide Subtypen betreffend der Entwicklung eines Rezidivs ($RR = 1,0$).

Vergleicht man den Subtyp NS – Bennett 2 mit den restlichen cHL (NS1, MC, LD, LR) so ergibt sich ein 1,5fach ($RR 1,46$; $KI 0,63 - 3,23$) erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs (Tabelle 18). Der Subtyp Bennett 2 (NS-2) stellt sich in dieser Auswertung nicht als signifikanter Risikofaktor für ein Rezidiv dar ($p = 0.42$).

Tabelle 18 – Verteilung der initialen Histologie und Rezidiv

Histologie	Rezidiv	
	ja	nein
CHL – NS-2	6 11,5 %	46 88,5 %
CHL*	25 7,9 %	291 92,1 %

* CHL – NS-1, MC, LD, LR

Patienten mit cHL und dem Subtyp Bennett 2 haben ein 4-Jahres DFS von 0,88 (SD 0,05) im Vergleich zu 0,91 (SD 0,02) der anderen klassischen Hodgkin-Lymphome ($p = 0.36$).

4.1.8 Risikofaktor Dauer der Chemotherapiephase in der primären Behandlung

Von 556 Patienten ohne Rezidiv und von 46 Patienten mit Rezidiv der TG 1-3 liegen Angaben über die Dauer der primären Chemotherapie vor. Patienten mit einem Progress während der Chemotherapie sind nicht berücksichtigt. Angaben über die Dauer der Chemotherapiephase je TG sind in Tabelle 19 abgebildet.

Es stellt sich für keine TG ein signifikanter Unterschied in der Dauer der Chemotherapie und dem Auftreten eines Rezidivs dar (TG 1 $p = 0.63$; TG 2 $p = 0.44$; TG 3 $p = 0.54$).

Tabelle 19 – Vergleich Dauer der Chemotherapiephase je Therapiegruppe und Rezidiv

Therapiegruppe		Dauer der Chemotherapiephase					
		Patienten	Median	1. Quartil	3. Quartil	Min	Max
TG1	mit Rezidiv	16	42,0	42,0	48,5	40	56
	ohne Rezidiv	210	42,0	42,0	45,0	38	67
TG2	mit Rezidiv	8	104,5	98,0	109,25	97	118
	ohne Rezidiv	135	101,0	98,0	105,0	82	136
TG3	mit Rezidiv*	22	157,5	154,0	164,0	139	191
	ohne Rezidiv	211	159,0	154,0	166,0	133	243

* ohne Patienten mit Progress während der Chemotherapie

Eine verlängerte Chemotherapiephase von mindestens 8 Tagen in der TG 1 bestand bei 5 von 211 Patienten ohne Rezidiv und bei 3 von 16 Patienten mit Rezidiv. Unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl haben damit Patienten der TG 1 mit einer verlängerten Chemotherapiephase von mindestens 8 Tagen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs ($p = 0.01$). Dies stellt sich auch im 4-Jahres DFS mit 0,63 (SD 0,17) zu 0,94 (SD 0,02) dar ($p < 0.001$).

Betrachtet man die vorliegenden Daten in TG 2 besteht bei 19 von 135 Patienten ohne Rezidiv und bei 2 von 8 Patienten mit Rezidiv eine verlängerte Chemotherapiephase von mindestens 8 Tagen.

In der TG 3 bestand bei 44 von 212 Patienten ohne Rezidiv und 4 von 22 Patienten mit Rezidiv eine verlängerte Chemotherapie von mindestens 8 Tagen.

4.1.9 Risikofaktor Zeitabstand zwischen Ende Chemotherapie und Beginn Strahlenbehandlung

In TG 1 wurden 134 von 217 Patienten ohne Rezidiv (61,8 Prozent) und 10 von 16 Patienten mit Rezidiv (62,5 Prozent) bestrahlt. Alle acht Rezidivpatienten und 136 von 141 Patienten ohne Rezidiv (96,5 Prozent) erhielten in TG 2 eine Radiotherapie. 215 von 221 Patienten ohne Rezidiv (97,3 Prozent) und 17 von 29 Patienten mit Rezidiv (58,6 Prozent) wurden in TG 3 bestrahlt. Die restlichen 12 Rezidivpatienten aus TG 3 erhielten auf Grund ihres Progresses keine Bestrahlung. Tabelle 20 gibt einen Überblick über den Abstand zwischen Ende der Chemotherapie und Beginn der Radiotherapie.

Es stellt sich für die TG 1 und TG 2 kein signifikanter Unterschied des Abstandes zwischen Ende der Chemotherapie und Beginn der Radiotherapie dar (TG 1 $p = 0.32$; TG 2 $p = 0.55$). Patienten der TG 3, welche keinen Progress vor Bestrahlung erhielten, hatten sogar einen signifikant kürzere Dauer zwischen Ende Chemotherapie und Beginn Radiotherapie ($p = 0.04$).

Tab. 20 – Abstand zwischen Ende Chemotherapiephase und Beginn Radiotherapie für Patienten mit und ohne Rezidiv

Therapiegruppe	Abstand zwischen Ende Chemotherapie und Beginn Radiotherapie (Tage)						
	Patienten	Median	1. Quartil	3. Quartil	Min	Max	
TG1	mit Rezidiv	10	48,0	30,75	54,0	15	98
	ohne Rezidiv	122	36,0	28,0	48,0	10	100
TG2	mit Rezidiv	8	29,0	22,5	38,25	21	80
	ohne Rezidiv	117	28,0	21,0	35,0	8	71
TG3	mit Rezidiv*	15	23,0	20,0	29,0	7	45
	ohne Rezidiv	195	29,0	22,0	41,0	1	86

* ohne Patienten mit Progress vor oder während der Radiotherapie

Dies zeigt sich auch im Vergleich der einzelnen TG bezüglich einer verlängerten Phase zwischen Ende Chemotherapie und Beginn Radiotherapie von 35 Tagen. 6 von 10 Fällen mit Rezidiv und 62 von 122 Fällen ohne Rezidiv überschritten in TG 1 diesen definierten Zeitraum. In TG 2 traf dies auf 3 von 8 Fällen mit Rezidiv und 27 von 117 Fällen ohne Rezidiv zu. In TG 3 trat dies in 1 von 15 Fällen mit Rezidiv sowie in 64 von 195 Fällen ohne Rezidiv auf ($p = 0.04$).

4.1.10 Risikofaktor Dauer der primären Strahlenbehandlung

Angaben über die Dauer der Radiotherapie liegen von 463 Patienten vor. Die in Tabelle 21 dargestellte Analyse beinhaltet die jeweilige gesamte Bestrahlungsdauer auch unter Einbeziehung zweier Bestrahlungsserien (supra- und infradiaphragmal).

Tabelle 21 – Vergleich Dauer der Radiotherapie je Therapiegruppe und Rezidiv

Therapiegruppe	Dauer der Radiotherapie						
	Patienten	Median	1. Quartil	3. Quartil	Min	Max	
TG1	mit Rezidiv	10	14,5	13,5	24,0	11	46
	ohne Rezidiv	121	14,0	14,0	15,0	11	46
TG2	mit Rezidiv	8	15,0	11,75	18,0	11	22
	ohne Rezidiv	116	15,0	14,0	16,75	11	43
TG3	mit Rezidiv	15	16,0	15,0	31,0	11	68
	ohne Rezidiv	194	16,0	14,0	28,0	9	56

Es stellt sich für die TG 1-3 kein signifikanter Unterschied in der Dauer der Radiotherapie dar (TG 1 $p = 0.59$; TG 2 $p = 0.64$; TG 3 $p = 0.65$).

Eine verlängerte Dauer der Radiotherapie von über 42 Tagen besteht bei 7 von 194 Patienten ohne Rezidiv und bei 3 von 15 Patienten mit Rezidiv in der TG 3 ($p = 0.03$). Alle drei betreffenden Patienten rezidierten in Form eines Frührezidivs. In TG 1 und TG 2 ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich einer verlängerten Dauer der Radiotherapie von über 42 Tagen der Patienten mit Rezidiv im Vergleich zu Patienten ohne Rezidiv.

4.1.11 Multiple Regressionsanalyse

Unter Einschluss der Kovariaten Geschlecht, Alter, Stadium, B-Symptomatik, E-Befall und Histologie ergeben sich in der Regressionsanalyse nach Cox keine signifikanten Effekte. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt zum Zeitpunkt der Auswertung 56,6 Monate (MW 53,9 Monate, SD 18,2 Monate).

4.2 Behandlung der Rezidive

4.2.1 Übersicht über die Rezidivtherapie in Abhängigkeit der Art des Rezidives und der Primärbehandlung

4.2.1.1 Rezidive der Patienten in der initialen Therapiegruppe 0

Drei von vier Patienten der primären TG 0 (LPHL) erhielten als Rezidiv-Chemotherapie zwei Blöcke OEPA und ein Patient drei Blöcke CVP. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36,2 Monaten nach Beginn der Rezidivbehandlung trat bei keinem Patienten ein zweites Rezidiv auf und keiner verstarb.

4.2.1.2 Spätrezidive

Insgesamt erlitten 11 Patienten ein Spätrezidiv – fünf Patienten nach initialer Behandlung in der TG 1 und 6 Patienten nach Behandlung in TG 2/3. Von fünf Patienten mit einem Spätrezidiv nach initialer Therapie in der TG 1 hatten drei Patienten ein Rezidivstadium I-III und zwei Patienten ein Rezidivstadium IV. Die drei Patienten mit einem Rezidivstadium I-III erhielten eine Rezidivchemotherapie und anschließend eine lokale Bestrahlung, wovon schon ein Patient primär bestrahlt war. Einer von diesen Patienten bekam nach 21,3 Monaten ein erneutes Rezidiv. Als zweite Rezidivtherapie erhielt er eine erneute Chemotherapie mit vier Kursen COPDAC und zwei Kursen Rituximab. Ein Patient mit Rezidivstadium IV erhielt nach Rezidivchemotherapie ebenfalls eine Bestrahlung (primär auch schon bestrahlt). Der andere Patient erhielt nach Rezidivchemotherapie eine HD-CT und aSCT. Zusammenfassend bekam somit in der Gruppe der Spätrezidive nach initialer TG 1 bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29,2 Monaten nach Behandlungsbeginn ein Patient ein erneutes Rezidiv und kein Patient verstarb.

Von sechs Patienten, die primär in der TG 2 oder TG 3 behandelt wurden hatten vier ein lokalisiertes Rezidivstadium II-III und zwei ein Rezidivstadium IV. Vier Patienten erhielten eine Rezidivchemotherapie und anschließend eine Bestrahlung, wobei alle

vier Patienten primär auch schon bestrahlt wurden. Ein Patient bekam 14 Monate nach der Rezidivbehandlung ein erneutes Rezidiv. Als zweite Rezidivtherapie erhielt er eine erneute Chemotherapie und wurde nach hochdosierter Chemotherapie autolog transplantiert. Zwei Patienten erhielten nach der Rezidivchemotherapie eine HD-CT und wurden autolog transplantiert. Davon bekam ein Patient nach 21 Monaten ein erneutes Rezidiv. Als zweite Rezidivtherapie erfolgte nach erneuter Chemotherapie eine Bestrahlung und nach einem weiteren Progress wurde der Patient nach Chemotherapie allogene transplantiert und befindet sich ein Jahr später noch in kompletter Remission. Zusammenfassend bekamen somit in der Gruppe der Spätrezidive der ehemaligen TG 2/3 bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,5 Monaten zwei Patienten ein erneutes Rezidiv und kein Patient verstarb. (Tabelle 22)

4.2.1.3 Frührezidive

Insgesamt erlitten 27 Patienten ein Frührezidiv – 10 Patienten nach initialer Behandlung in TG 1 und 17 Patienten nach initialer Behandlung in TG 2/3.

Von 10 Patienten mit Frührezidiv nach initialer Therapie in TG 1 rezidierten vier Patienten in einem Rezidivstadium I-II und sechs Patienten in einem disseminierten Stadium IV. Nach Rezidivchemotherapie erhielten drei Patienten mit einem lokalisierten Rezidivstadium eine Bestrahlung und ein Patient wurde nach hochdosierter Chemotherapie autolog transplantiert. Ein Patient mit disseminiertem Stadium wurde nach Rezidivchemotherapie zusätzlich bestrahlt. Die anderen fünf Patienten mit Rezidivstadium IV erhielten nach Rezidivchemotherapie eine HD-CT mit anschließender aSCT. Ein Patient wurde nach Transplantation zusätzlich bestrahlt. Zwei von diesen 10 Patienten entwickelten ein zweites Rezidiv 21 und 33 Monate nach Beginn der Rezidivbehandlung. Einer dieser Patienten (Stadium II im ersten Rezidiv und mit Radiochemotherapie behandelt) erhielt als zweite Rezidivtherapie nur eine Chemotherapie, wobei 23 Monate nach Feststellung des Zweitrezidiv das 3. Rezidiv auftrat. Der andere Patient (Stadium IV erstes Rezidiv, autologe Transplantation und Bestrahlung) erhielt als zweite Rezidivtherapie nach erneuter Chemotherapie eine allogene SCT und anschließend Donor-Lymphozyten Infusionen (DLI). Er befand sich zum Zeitpunkt der Auswertung in Remission.

Von den 17 Patienten mit Frührezidiv nach initialer Therapie in TG 2/3 wiesen fünf Patienten ein Rezidivstadium I-III und 12 Patienten ein disseminiertes Rezidivstadium IV auf. Alle fünf Patienten mit einem lokalen Rezidivstadium wurden nach

Rezidivchemotherapie mit einer HD-CT und anschließender aSCT behandelt. Drei von ihnen erhielten nach Transplantation noch zusätzlich eine Bestrahlung. 11 Patienten mit einem Rezidivstadium IV wurden nach Rezidivchemotherapie mit einer HD-CT mit anschließender aSCT behandelt. Kein Patient erhielt anschließend noch eine Bestrahlung. Ein Patient mit Rezidivstadium IV erhielt im Rahmen eines individuellen Heilversuchs nur eine alleinige Rezidivchemotherapie. Diese wurde in folgender Kombination durchgeführt: IEP-Dexa-BEAM-Dexa-BEAM-COPP-CY und anschließend eine Dauertherapie mit Vinblastin. Der Patient lebte mit letzter Information 43 Monate nach Beginn der ersten Rezidivtherapie.

Drei Patienten mit Frührezidiv aus der primären TG 2/3 entwickelten ein zweites Rezidiv. Ein Patient (Stadium II erstes Rezidiv, aSCT und Bestrahlung) entwickelte ein zweites Rezidiv 29 Monate nach Beginn der ersten Rezidivbehandlung. Im zweiten Rezidiv erhielt der Patient nur eine Chemotherapie. Über den weiteren Verlauf bestehen keine Angaben, da keine weitere Datenübermittlung an die Studie erfolgte. Zwei Patienten (Stadium IV erstes Rezidiv, aSCT) bekamen ein zweites Rezidiv 9 Monate nach Beginn der ersten Rezidivbehandlung. In der Behandlung des zweiten Rezidivs wurden beide Patienten nach erneuter Chemotherapie allogene transplantiert. Anschließend wurde ein Patient noch bestrahlt und erhielt zusätzlich DLI. Dieser Patient verstarb 6 Monate nach allogener SCT. Der andere Patient bekam nach allogener Transplantation DLI und Interleukin-2. Dieser Patient verstarb 19 Monate nach allogener Transplantation, wobei der gesamte Krankheitsverlauf primär progressiv verlief. (Tabelle 22)

4.2.1.4 Progression

Insgesamt erlitten 15 Patienten einen Progress – ein Patient nach initialer Behandlung in TG 1 und 14 Patienten nach initialer Behandlung in TG 2/3.

Der Patient mit einem Progress und initialer Behandlung in TG 1 rezidierte in ein Stadium II und erhielt als Rezidivbehandlung eine erneute Radio-Chemotherapie. Ein zweites Rezidiv trat bis 62 Monate nach Beginn der Rezidivtherapie nicht auf. Als Grund für den Progress waren allerdings keine Abweichungen in der Durchführung oder der Dauer der Chemotherapie sowie dem Abstand zwischen Ende Chemotherapie und Beginn der Bestrahlung festzustellen.

Von den 14 Patienten mit Progress und initialer Therapie in TG 2/3 wiesen sechs Patienten ein Rezidivstadium I-III und acht Patienten ein Stadium IV auf. Vier von

diesen sechs Patienten mit Rezidivstadium I-III erhielten nach Rezidivchemotherapie eine HD-CT mit anschließender aSCT, wovon noch drei Patienten nachfolgend bestrahlt wurden. Ein Patient bekam ein zweites Rezidiv. Bei einem Patienten wurde auf Grund des refraktären Verlaufs die Rezidivchemotherapie vorzeitig beendet und der Patient nach hochdosierter Chemotherapie autolog transplantiert und bestrahlt. Dieser Patient verstarb nach Ende der Radiotherapie. Ein weiterer Patient wurde auf Grund seines refraktären Verlaufs schon während der Rezidivchemotherapie bestrahlt und verstarb vor geplanter autologer SCT. Sechs der acht Patienten mit disseminiertem Rezidivstadium wurden nach Rezidivchemotherapie mit einer HD-CT und anschließender aSCT behandelt, wovon drei Patienten zusätzlich eine Bestrahlung erhielten. Drei Patienten entwickelten ein zweites Rezidiv. Zwei Patienten verstarben während der Rezidivchemotherapie – ein Patient verstarb auf Grund einer ausgeprägten Aplasie, der andere Patient in Folge eines Multiorganversagens. (Tabelle 22)

Von elf Patienten mit Beendigung der ersten Rezidivbehandlung erlitten vier Patienten ein zweites Rezidiv:

- Ein Patient (Stadium IV erstes Rezidiv) wurde nach erfolgter aSCT im Erstrezidiv auf Grund des refraktären Verlaufs weiter chemotherapeutisch behandelt und verstarb während der allogenen SCT.
- Ein Patient erhielt ebenfalls auf Grund eines refraktären Verlaufs nach aSCT und Bestrahlung eine weitergehende chemotherapeutische Behandlung. Eine allogene SCT konnte wegen anhaltender Erkrankungsprogression nicht durchgeführt werden. Der Patient verstarb nach acht Monaten.
- Bei zwei Patienten (Stadium II und IV erstes Rezidiv) wurde das zweite Rezidiv zwei Monate nach Ende der Erstrezidivbehandlung diagnostiziert. Beide Patienten wurden im Erstrezidiv nach aSCT noch bestrahlt und erhielten im Zweitrezidiv nach erneuter Chemotherapie eine allogene SCT und verstarben beide 4 Monate nach allogener Transplantation.

Zusammenfassend betrachtet entwickelten drei Patienten der primären TG 1 nach der ersten Rezidivbehandlung ein erneutes Rezidiv, wovon bis zum letzten Follow up kein Patient verstarb.

In der Gruppe der primären TG 2/3 trat bei neun Patienten ein zweites Rezidiv auf. Davon verstarben bis zur letzten Statusabfrage sechs Patienten. Unter

Berücksichtigung der Todesfälle unter Rezidivtherapie verstarben insgesamt in der Gruppe TG 2/3 im oder nach ersten Rezidiv zehn Patienten.

Damit ist das 3-Jahres OS nach Beginn der Rezidivbehandlung von Patienten der TG 1 mit 1,0 signifikant besser als von Patienten der TG 2/3 mit 0,69 (SD 0,08; $p = 0.02$). Im 3-Jahres PFS gibt es keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.09$).

Tabelle 22 – Therapie des ersten Rezidivs abhängig von der Rezidivform und der initialen Therapiegruppe

Erste Rezidivbehandlung	Rezidivform						2. Rezidiv*
	Spätrezidiv		Frührezidiv		Progress		
	TG1	TG2/3	TG1	TG2/3	TG1	TG2/3	
Chemotherapie – Bestrahlung	4	4	4	0	1	0	3
Chemotherapie – autologe SCT	1	2	5	13	0	4	4
Chemotherapie – autologe SCT - Bestrahlung	0	0	1	3	0	6	5
Individueller Heilversuch	0	0	0	1	0	0	0
verstorben während erster Rezidivbehandlung	0	0	0	0	0	4	0
2. Rezidiv*	1	2	2	3	0	4	12

* inklusive refraktärer Verlauf nach Ende der ersten Rezidivtherapie

4.2.2 Ergebnisse der ersten Rezidivbehandlung

Alle vier Patienten der TG 0 entwickelten in der vorliegenden Nachbeobachtungszeit kein erneutes Rezidiv.

Für die Patienten der TG 1-3 ergeben sich bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 41,2 Monaten ein 3-Jahres OS von 0,79 (SD 0,06) und ein 3-Jahres PFS von 0,68 (SD 0,07).

In der Gruppe der Spätrezidive liegt das 3-Jahres PFS bei 0,69 Prozent (SD 0,15) und das 3-Jahres OS bei 1,0. In der Gruppe der Frührezidive beträgt das 3-Jahres PFS 0,81 (SD 0,08) und das 3-Jahres OS 0,92 (SD 0,05). In der Gruppe der Progresse beträgt sowohl das 3-Jahres PFS wie auch das 3-Jahres OS 0,38 (SD 0,13). (Abbildung 5 und 6).

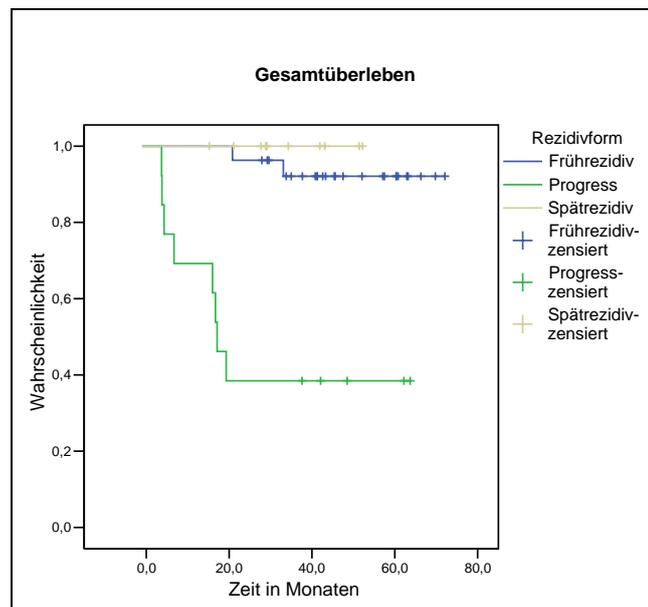


Abbildung 5 – Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Rezidivform

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens nach Beginn der Rezidivbehandlung in Abhängigkeit der Rezidivform. Berücksichtigt ist der Zeitraum von Beginn der Rezidivbehandlung bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache). Nach dem Zeitraum Beginn der Rezidivbehandlung – letztes Follow up und nicht eingetretener Tod – wurden die jeweiligen Fälle zensiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 40,8 Monate.

Damit ist das 3-Jahres PFS in der Gruppe der Progresse signifikant schlechter im Vergleich zur Gruppe der Spätrezidive ($p = 0,02$) sowie der Frührezidive ($p = 0,002$). Das 3-Jahres PFS zwischen Früh- und Spätrezidiven ist nicht signifikant unterschiedlich. Dies zeigt sich ebenfalls im 3-Jahres OS mit einem signifikanten Unterschied zwischen Progressen und Spätrezidiven ($p = 0,003$) oder Frührezidiven ($p < 0,001$).

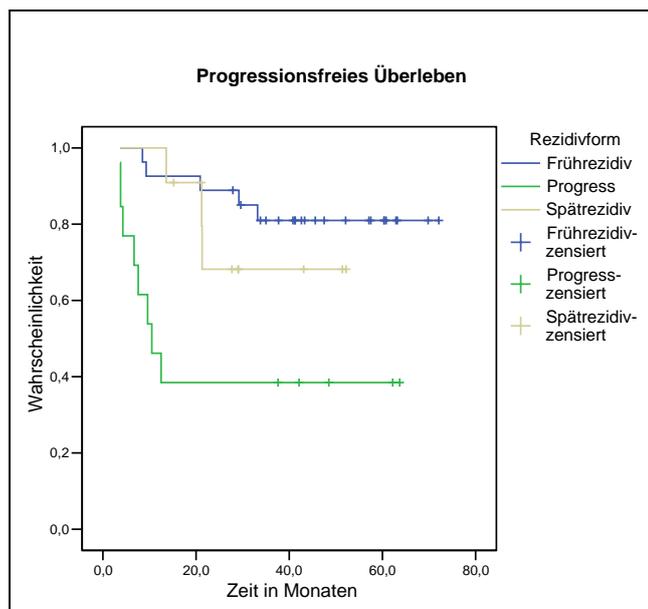


Abbildung 6 – Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Rezidivform

Dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach Beginn der Rezidivbehandlung in Abhängigkeit der Rezidivform. Berücksichtigt ist der Zeitraum von Beginn der Rezidivbehandlung bis zum erneuten Fortschreiten der Erkrankung (Progress/Rezidiv) oder dem Todesdatum des Patienten (unabhängig von der Todesursache) - je nachdem was zuerst eintritt. Nach dem Zeitraum Beginn der Rezidivbehandlung – letztes Follow up und nicht eingetretenes Rezidiv oder Tod – wurden die jeweiligen Fälle zensiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 35,0 Monate.

Neben der Rezidivform ergibt sich bezüglich des Gesamtüberlebens auch noch für eine aufgetretene B-Symptomatik im Rezidiv eine prognostische Relevanz. Betrachtet man das 3-Jahres OS ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen vorhandener (0,64) zu nicht vorhandener B-Symptomatik (0,85) im Rezidiv ($p = 0.03$). Dieser Unterschied besteht nicht im 3-Jahres PFS (0,64 zu 0,69; $p = 0.3$).

Im Hinblick der Stadien im Rezidiv ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im Behandlungsergebnis.

4.2.3 Behandlung und Ergebnis nach zweiten Rezidiv

Vier Patienten verstarben während der ersten Rezidivbehandlung. 12 weitere Patienten erlitten nach erster Rezidivbehandlung ein erneutes Rezidiv oder die Erkrankung verlief weiter progredient. Die jeweilige Behandlung wurde in Kapitel 4.2.1 beschrieben. Von diesen Patienten verstarb ein Patient während der zweiten Rezidivchemotherapie und über einen weiteren Patienten sind keine Angaben vorhanden. Tabelle 23 gibt einen

Überblick über das angewendete Behandlungsregime der zweiten Rezidivtherapie und Angaben über das Ergebnis der verbleibenden 10 Patienten.

Tabelle 23 – Behandlung und Ergebnisse im zweiten Rezidiv

Zweite Rezidivbehandlung	Anzahl	Drittes Rezidiv	Tod (DOD/DOC)
nur Chemotherapie	2	1	0
Chemotherapie - Bestrahlung	1	1	0
Chemotherapie – autologe SCT	1	1	0
Chemotherapie – allogene SCT *	5	0	4
Chemotherapie – allogene SCT – Bestrahlung – DLI	1	0	1

* zwei Patienten erhielten nach allogener SCT zusätzlich DLI

Von den insgesamt 11 Patienten (eine fehlende Angaben) mit einem zweiten Rezidiv oder progredienten Verlauf verstarben sechs Patienten – vier aus der Gruppe der Progresse und zwei aus der Gruppe der Frührezidive. Die mediane Überlebenszeit nach Diagnose des ersten Rezidivs betrug bei diesen Patienten 18,1 Monate (15,9-33,1 Monate) und nach Diagnose des zweiten Rezidivs 8,6 Monate (4,5-23,7 Monate). Vier Patienten verstarben an therapiebedingten Komplikationen und zwei Patienten auf Grund des refraktären Verlaufs. Von den verbleibenden fünf Patienten wurde in drei Fällen ein drittes Rezidiv beschrieben. Davon befindet sich ein Patient 15 Monate nach drittem Rezidiv in kompletter Remission. Von den anderen beiden Patienten mit drittem Rezidiv liegen keine weiteren Angaben vor. Ein Patient mit zweitem Rezidiv befindet sich 66,3 Monate nach Diagnose des ersten Rezidivs beziehungsweise 33,1 Monate nach Diagnose des zweiten Rezidivs in kompletter Remission.

4.2.4 Rezidivchemotherapie

Drei von vier Patienten der primären TG 0 bekamen als Rezidivchemotherapie zwei Zyklen OEPA und ein Patient drei Zyklen CVP. Die erste Rezidivchemotherapie der Patienten der TG 1-3 ist in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24 – Chemotherapie in der Erstrezidivbehandlung in Abhängigkeit von der Rezidivform

Rezidivchemotherapie	Rezidivform		
	Spätrezidiv	Frührezidiv	Progress
Standardchemotherapie mit IEP/ABVD *	8	17	5
Rezidivchemotherapie mit Zyklus DHAP **	2	9	6
Andere Rezidivchemotherapie***	1	1	4

* mindestens zwei Zyklen IEP-ABVD und kein DHAP; ** mindestens ein Zyklus DHAP während Rezidivchemotherapie; *** Chemotherapiezyklen: vier Zyklen Rituximab; IEP-Dexa-BEAM-Dexa-BEAM-COPP-CY, in vier Fällen mit Progress verkürzte Chemotherapie auf Grund refraktären Verlaufs

Drei von fünf Patienten mit Spätrezidiv in TG 1 bekamen als Rezidivchemotherapie je zwei Zyklen IEP und ABVD. Ein Patient erhielt zwei Zyklen IEP und jeweils einen Zyklus ABVD, DHAP und COPP und ein Patient erhielt vier Zyklen Rituximab.

Von den sechs Patienten mit Spätrezidiv der TG 2-3 erhielten vier Patienten als Rezidivchemotherapie jeweils zwei Zyklen IEP und ABVD. Ein weiterer Patient erhielt zusätzlich noch einen dritten Zyklus IEP. Ein Patient wurde mit zwei Zyklen DHAP als Rezidivchemotherapie behandelt.

Von den 27 Patienten mit einem Frührezidiv der TG 1-3 erhielten 12 Patienten jeweils zwei Zyklen IEP und ABVD als Rezidivchemotherapie. Fünf weitere Patienten erhielten zusätzlich einen dritten Zyklus IEP. Fünf Patienten wurden mit jeweils zwei Zyklen IEP und DHAP sowie einem Zyklus ABVD als Rezidivchemotherapie behandelt. Jeweils ein Patient erhielt drei Zyklen in der Kombination DHAP-IEP-IEP beziehungsweise IEP-ABVD-DHAP. Ein Patient wurde mit der Kombination IEP-ABVD-IEP-DHAP behandelt. Ein weiterer Patient bekam fünf Zyklen DHAP und danach eine Kombination aus CY/MEL/VP16/Dexa. Ein Patient erhielt im Rahmen eines individuellen Heilversuchs

als Chemotherapie folgende Kombination: IEP-Dexa-BEAM-Dexa-BEAM-COPP-CY und anschließend eine Dauertherapie mit Vinblastin.

Von den 15 Patienten mit Progress erhielten zwei Patienten jeweils zwei Zyklen IEP und ABVD als Rezidivchemotherapie. Zwei weitere Patienten bekamen zusätzlich einen dritten Zyklus IEP, ein Patient zusätzlich einen Zyklus DHAP und ein Patient zusätzlich einen Zyklus BAMP. Drei Patienten erhielten jeweils zwei Zyklen IEP und DHAP und einen Zyklus ABVD. Ein Patient erhielt je zwei Zyklen IEP, ABVD und DHAP und ein Patient je zwei Zyklen IEP und ABVD sowie je einen Zyklus DHAP und Dexa-BEAM. Bei vier Patienten wurde eine verkürzte Chemotherapie verabreicht. Darunter verstarben zwei Patienten während der Chemotherapie nach je einem Zyklus IEP und ABVD, ein Patient wurde nach je einem Zyklus IEP, ABVD und Dexa-CEAM vorzeitig bestrahlt (verstarb vor anschließend geplanter autologer SCT) und ein Patient wurde nach je einem Zyklus DHAP, IEP und ICI/Rituximab vorzeitig transplantiert und bestrahlt.

Zur Auswertung der Verträglichkeit der Rezidivchemotherapie lagen Bögen von 32 Patienten vor.

4.2.4.1 Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand wurde während der Rezidivchemotherapie nach WHO-Grad bewertet. Zur Auswertung lagen 72 Toxizitätsbögen (35 IEP, 26 ABVD, 11 DHAP) vor. Eine normale Aktivität (Grad 0) oder geringe Beeinträchtigung (Grad 1) bestand am häufigsten im Zyklus ABVD (88,5 Prozent). Eine Beeinträchtigung Grad 3 oder 4 des Allgemeinzustands trat am häufigsten im Zyklus DHAP (18,2 Prozent) auf.

4.2.4.2 Hämatogene Toxizität

Zur Auswertung der Toxizitätsparameter Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie lagen insgesamt 113 Toxizitätsbögen vor. Es bestehen diesbezüglich somit Angaben über 59 von 102 Zyklen IEP (57,8 Prozent), 42 von 80 Zyklen ABVD (52,5 Prozent) sowie 12 von 32 Zyklen DHAP (37,5 Prozent). Die Dokumentation erfolgte entsprechend der National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC v.2.0).

Eine Anämie Grad 3-4 entsprechend NCI-CTC trat bei 25 von 59 (42,4 Prozent) dokumentierten Zyklen IEP auf. In den Zyklen ABVD und DHAP bestand diese Toxizität bei 26,2 und 25,0 Prozent (Abbildung 7).

Eine Thrombozytopenie Grad 3-4 entsprechend NCI-CTC bestand bei sieben von zwölf dokumentierten Zyklen DHAP (58,3 Prozent) und bei 21 von 59 Zyklen IEP (35,6 Prozent). Dagegen trat nur bei vier von 42 Zyklen ABVD (9,5 Prozent) eine Thrombozytopenie Grad 3-4 auf. Damit tritt eine Thrombopenie Grad 3-4 signifikant häufiger im Zyklus DHAP oder IEP im Vergleich zum Zyklus ABVD auf (Abbildung 7). Zwischen den Zyklen DHAP und IEP bestehen diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede.

Bei 57 von 59 Zyklen IEP (96,7 Prozent) trat eine Leukopenie Grad 3-4 entsprechend NCI-CTC auf. Diese Ausprägung der Leukopenie wurde ebenfalls in 10 von 12 vorliegenden DHAP Zyklen (83,3 Prozent) dokumentiert. Dagegen trat nur in 29 von 42 Zyklen ABVD (69,0 Prozent) eine Leukopenie Grad 3-4 auf. Eine Leukopenie Grad 3-4 wurde signifikant häufiger im Zyklus IEP im Vergleich zum Zyklus ABVD dokumentiert (Abbildung 7). Eine Neutropenie Grad 3-4 wurde in der gleichen prozentualen Verteilung wie die Leukopenie dokumentiert.

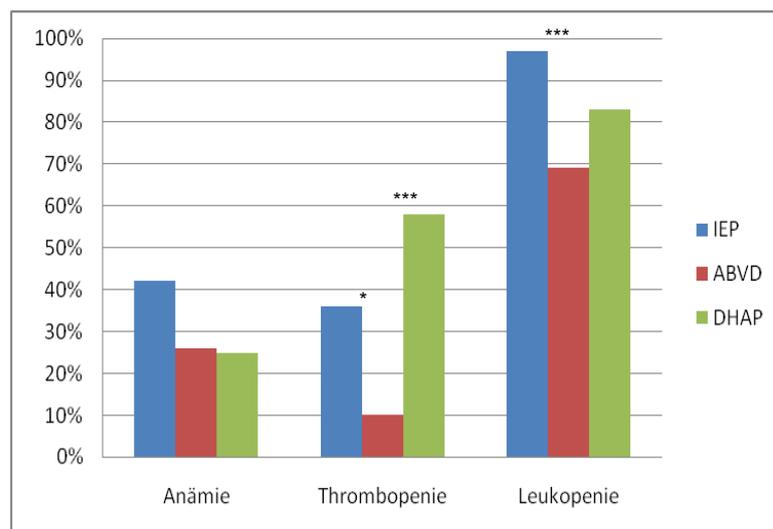


Abbildung 7 – Toxizität Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie während der Rezidivchemotherapie

Dargestellt wird der jeweilige prozentuale Anteil Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie NCI-CTC, Grad 3-4 für die Chemotherapiezyklen IEP, ABVD und DHAP während der Chemotherapie im ersten Rezidiv. IEP n=59, ABVD n=42 und DHAP n=12. (* p <= 0.05, *** p <= 0,001)

4.2.4.3 Nicht-hämatogene Toxizität

Schwere nicht-hämatogene Toxizitäten (Grad 3 und 4) wurden nur sehr selten beobachtet. Die Rezidivchemotherapie wurde somit insgesamt sehr gut vertragen.

In zwei Fällen bestand während eines IEP-Zyklus und in einem Fall während eines ABVD-Zyklus eine schwere Infektion mit Erregernachweis und entsprechender i.v. Antibiotika-Behandlung. Infektionen mit Schweregrad 3 oder 4 wurden während eines DHAP-Zyklus nicht berichtet.

Eine Temperatur von über 40 Grad Celsius für weniger als 24 Stunden wurde ein Mal während eines IEP-Zyklus dokumentiert. Dies trat in den dokumentierten Zyklen ABVD und DHAP nicht auf.

Die Toxizität Erbrechen, Grad 3 NCI-CTC (6-10 mal Erbrechen pro Tag) wurde nur in einem Zyklus ABVD angegeben. In den dokumentierten Zyklen IEP und DHAP wurde dieser Schweregrad nicht dokumentiert.

Im Zyklus IEP trat weiterhin einmalig eine schwere Obstipation, Grad 3 (manuelle Evakuation oder Klysma nötig) und eine sensorische Neurotoxizität, Grad 3 (schwerer objektiver sensorischer Verlust mit Funktionsstörung) auf. Beides wurde in den Zyklen ABVD und DHAP nicht angegeben.

In einem von zwölf dokumentierten Zyklen DHAP bestand eine schwere motorische Neurotoxizität (objektive Schwäche mit Funktionsstörung). Dies trat in den dokumentierten Zyklen IEP und ABVD nicht auf.

4.3 Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie im early und im late response assessment für das Behandlungsergebnis nach autologer Stammzelltransplantation

Von 53 Rezidivpatienten der TG 1-3 wurden 36 Patienten mit einer HD-CT mit anschließender aSCT im ersten Rezidiv behandelt. Von diesen 36 Patienten sind Angaben einer PET in 28 Fällen zum early response assessment (nach 2 Kursen Chemotherapie) und in 14 Fällen zum late response assessment (nach vier oder fünf Kursen Chemotherapie) vorhanden.

Im early response assessment wurde bei 6 von 28 Patienten die PET als stark positiv gewertet. In 4 von diesen 6 Fällen trat ein erneutes Rezidiv/ein Progress auf, wovon drei Patienten im Verlauf verstarben. Bei 1 von 22 Patienten mit einer negativen bis schwach positiven PET trat ein erneutes Rezidiv auf und dieser Patient verstarb ebenfalls im weiteren Verlauf. Damit kommt es in der aktuellen Auswertung im early

response assessment bei einem stark positiven PET signifikant häufiger zu einem erneuten Rezidiv ($p = 0.003$). Diese Patienten verstarben auch signifikant häufiger ($p = 0.02$).

Im late response assessment wurde bei zwei Patienten die PET als stark positiv bewertet. In einem Fall trat ein erneutes Rezidiv auf. Bei den verbleibenden 12 Patienten mit nicht stark positivem PET Befund trat in zwei Fällen ein erneutes Rezidiv auf, beide Patienten verstarben. Damit ergeben sich im late response assessment in der aktuellen Datenauswertung keine signifikanten Häufungen erneuter Rezidive ($p = 0.4$) und einer erhöhten Sterblichkeit ($p = 1.0$) bei einem stark positiven PET.

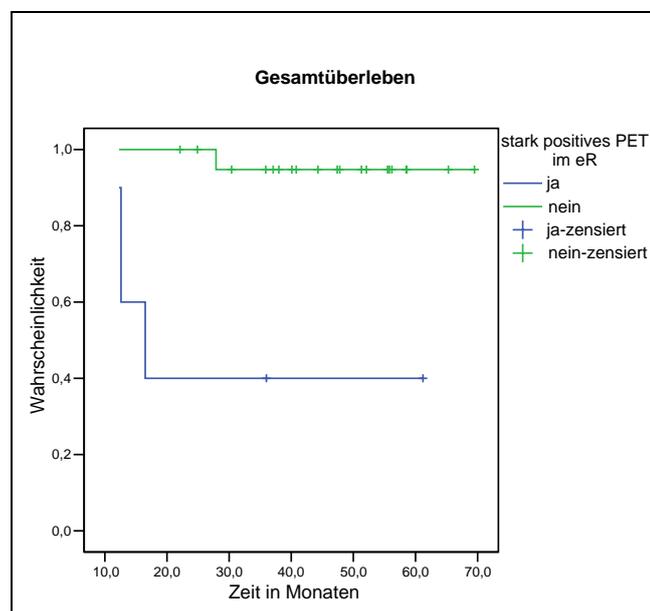


Abbildung 8 – Gesamtüberleben von Patienten nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit vom Ergebnis der Positronen-Emissions-Tomographie zum frühen Ansprechen

Dargestellt wird das Gesamtüberleben ab Datum der autologen Stammzelltransplantation in Monaten in Abhängigkeit von einer stark positiven zu negativen/schwach positiven Positronen-Emissions-Tomographie im early response assessment.

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40,1 Monaten nach autologer Transplantation ergibt sich ein 3-Jahres OS von 0,40 (SD 0,22) bei stark positiver PET im early response assessment im Vergleich zu einem 3-Jahres OS von 0,95 (SD 0,05) bei negativer bis schwach positiver PET. Dies zeigt sich ebenfalls im 3-Jahres PFS mit 0,20 (SD 0,18) zu 0,95 (SD 0,05). Damit haben Patienten mit einer stark positiven PET im early response assessment ein signifikant niedrigeres 3-Jahres-Gesamtüberleben

($p = 0.001$) sowie signifikant häufiger Ereignisse (Progression und/oder Tod; $p < 0.001$) als Patienten ohne einen stark positiven PET Befund (Abbildung 8 und 9).

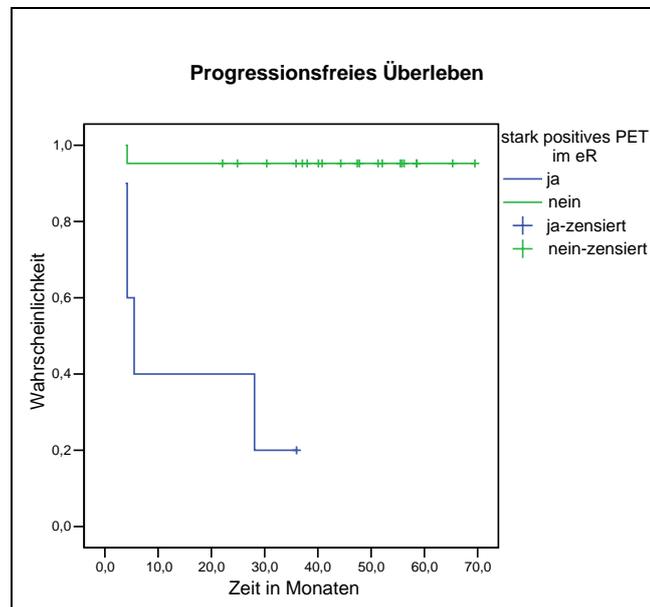


Abbildung 9 – Progressionsfreies Überleben von Patienten nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation in Abhängigkeit vom Ergebnis der Positronen-Emissions-Tomographie zum frühen Ansprechen
 Dargestellt wird das progressionsfreie Überleben ab Datum der autologen Stammzelltransplantation in Monaten in Abhängigkeit von einer stark positiven zu negativen/schwach positiven Positronen-Emissions-Tomographie im early response assessment.

5 Diskussion

Von den 639 Studien- und Beobachtungspatienten der Studie GPOH-HD 2002 entwickelten 57 Patienten bis zum 31.12.2009 ein Rezidiv oder erlitten einen Progress. Histologisch handelte es sich in 49 Fällen um Rezidive eines cHL sowie in acht Fällen um LPHL-Rückfälle.

Vergleicht man die Verteilung der Rezidive nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens mit der Erhebung von Schellong et al. (2005), so ergibt sich eine gleich bleibende Verteilung im Bereich der Progression (26 Prozent Progression in der aktuellen Erhebung im Vergleich zu 29 Prozent in der Auswertung von Schellong et al.). Im Gegensatz dazu treten in der aktuellen Auswertung mit 49 Prozent zu 32 Prozent aus der Erhebung von Schellong et al. (2005) mehr Frührezidive und mit 25 zu 39 Prozent weniger Spätrezidive auf. In der Diskussion der Unterschiede ist einerseits der definierte

Nachbeobachtungszeitraum zu berücksichtigen, andererseits werden in der Beschreibung von Schellong et al. alle pädiatrischen Studien seit DAL HD-78 bis GPOH HD-95 berücksichtigt. In dieser Zeit hat sich das Behandlungsregime sowohl im Bereich der Chemotherapie sowie der Bestrahlung zu Gunsten einer Reduktion der Spätfolgen mehrmals geändert, wodurch ein Vergleich nur bedingt möglich ist.

5.1 Risikofaktoren

In der Literatur beschäftigen sich verschiedene Studien mit den Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs in der Behandlung des HL im Kindes- und Jugendalter. So stellen sich in den Arbeiten von Smith et al. (2003) und Oguz et al. (2005) in der univariaten Analyse das Stadium IV und ein extranodaler Befall als signifikante Risikofaktoren dar. Neben dem Stadium IV wird in der Untersuchung von Weiner et al. (1997) weiterhin das männliche Geschlecht als prognostischer Faktor angegeben. Eine B-Symptomatik und hohe Tumorlast werden ebenfalls als nachteilig für das Ergebnis beschrieben (Naumann et al., 2002). In fortgeschrittenen Stadien werden von Hutchinson et al. (1998) die BSR, die Lebergröße und ein großer mediastinaler Tumor als Risikofaktor angegeben. Zur Auswertung relevanter Risikofaktoren entwickelte die französische Gesellschaft für pädiatrische Onkologie (Landman-Parker et al., 2000) einen prognostischen Score. Dabei werden die in der multivariaten Analyse signifikanten Faktoren noduläre Sklerose, Hämoglobin und mehr als zwei weitere biologische Faktoren berücksichtigt. Ein ebenfalls signifikanter prognostischer Score wurde von Smith et al. (2003) unter Einbeziehung der Faktoren männliches Geschlecht, Tumorgröße, B-Symptome, Hämoglobin und Leukozyten beschrieben. Jedoch wurde bisher keines der vorgeschlagenen prognostischen Systeme im Rahmen mehrerer unterschiedlicher Studien von Kindern und Jugendlichen mit HL analysiert (Schwartz, 2003). Weiterhin sind die einzelnen Studien nur bedingt vergleichbar, da die Auswertungskriterien (zum Beispiel Berücksichtigung ausschließlich niedriger Stadien) sowie die verschiedenen Behandlungsregime zu berücksichtigen sind.

In der Studie GPOH-HD 95 konnten in uni- und multivariaten Analysen die Merkmale B-Symptome, noduläre Sklerose Grad 2, extranodaler Befall in Form von E-Stadien oder Stadium IV und das männliche Geschlecht als statistisch signifikante Risikofaktoren ermittelt werden (Dörffel und Schellong, 2006). Auch schon in der Studie DAL-HD 90 wurden in der multivariaten Analyse eine vorhandene B-Symptomatik und noduläre Sklerose Grad 2 als prognostisch relevante Faktoren beschrieben (Diekmann et al., 2003). Dabei zeigte sich, dass die in der univariaten

Analyse definierten Faktoren ihre prognostische Bedeutung verlieren, je mehr biologisch relevante Faktoren in der Behandlung berücksichtigt werden.

In der aktuellen Datenauswertung stellten sich im Vergleich zu den zitierten Vorgängerstudien in der univariaten Analyse ebenfalls ein ausgedehntes Stadium sowie ein E-Befall als signifikante Risikofaktoren dar. Zusätzlich erreichten Patienten im 4-Jahres DFS mit vorhandener B-Symptomatik signifikant schlechtere Ergebnisse als Patienten ohne B-Symptomatik. Für die anderen untersuchten Parameter (Geschlecht, Alter, Stadium IV, noduläre Sklerose Grad 2) ergaben sich in der univariaten Analyse in dieser Arbeit keine signifikanten Unterschiede. Weiterhin stellt ein verlängerter Chemotherapiezyklus von 8 Tagen in der TG 1 ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs dar. In der multivariaten Analyse konnten keine signifikanten Merkmale festgestellt werden.

In internistischen Studien identifizierten Hasenclever und Diehl (1998) insgesamt sieben Risikofaktoren. Im Vergleich zu den hier erhobenen Daten stellten dabei auch das männliche Geschlecht, das Alter sowie das Stadium IV Risikofaktoren dar.

Wie sich in der bisherigen HL-Behandlung bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen der DAL/GPOH-Studien seit 1978 zeigte, erbrachte eine intensiviertere Therapie bessere Ergebnisse. In der DAL-HD 85 Studie verschlechterte sich durch einen Verzicht auf das Chemotherapeutikum Procarbazin das EFS in allen TG. Durch eine Intensivierung der Chemotherapie in der Folgestudie DAL HD-90 bei gleichzeitiger Reduktion der Bestrahlungsintensität konnten die sehr guten Ergebnisse der DAL-HD 82 Studie wieder erreicht werden. Auch in der GPOH-HD 95 Studie wurde zur Verringerung der Entstehung von Zweitmalignomen das Behandlungsregime durch eine Reduktion der Bestrahlung bei Patienten mit einer kompletten Remission in allen TG geändert. Dabei wurde aufgezeigt, dass Patienten mit kompletter Remission nach Chemotherapie und konsekutiv ohne Bestrahlung in den ausgeprägteren Stadien (TG2 und TG3) ein schlechteres ereignisfreies Überleben aufwiesen als Patienten mit Bestrahlung. Deshalb wurde in der hier ausgewerteten Studie GPOH-HD 2002 die Bestrahlungstherapie entsprechend der Vorgängerstudien wieder intensiviert. Alle Patienten mit ausgeprägteren Stadien wurden bestrahlt. Zudem erhielten männliche Patienten eine 20-prozentige Erhöhung des Etoposid in den OEPA-Zyklen.

Zusammenfassend zeigen die dargestellten Ergebnisse, dass bei kompletter Therapie die prognostischen Faktoren nicht mehr so ausgeprägt nachweisbar sind. Dies bestätigt die Aussage von Hasenclever (2002), in welcher er darlegt, dass die von Hasenclever und Diehl (1998) beschriebenen Risikofaktoren unter einer Intensivierung

der Therapie nicht mehr nachweisbar waren. Weiterhin wurde von Diekmann et al. (2003) eine Verringerung der Risikofaktoren durch den Einsatz einer risiko-adaptierten Chemo- und Radiotherapie beschrieben wie sie im Rahmen der DAL/GPOH-Studien erfolgt.

5.2 Erfolge der Behandlung im Rezidiv

In den Empfehlungen der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG) richtet sich die Behandlung primär progredienter und rezidivierter HL nach der Primärtherapie, dem Zeitpunkt des Rezidivs, dem Stadium im Rezidiv und der Lokalisation betreffend des primären Bestrahlungsfeldes (Behringer et al., 2006). Laut Josting und Schmitz (2005b) bestehen unter einem kurativen Therapieansatz folgende therapeutische Optionen: alleinige Salvageradiotherapie, konventionell dosierte Salvagechemotherapie sowie eine HD-CT mit aSCT.

Patienten nach primär alleiniger Strahlentherapie erhalten als Therapie in Abstufung des Rezidivstadiums eine alleinige konventionelle Salvagechemotherapie (ABVD, BEACOPP eskaliert) und gegebenenfalls anschließend eine Radiotherapie bei Outfield-Rezidiven. Josting et al. (2005b) beschreiben ein Gesamtüberleben für diese Gruppe von 89 Prozent sowie kein erneutes Rezidiv bei 81 Prozent bei einer medianen Beobachtungszeit von 45 Monaten.

Für die Rezidivbehandlung von Patienten mit primärer Chemotherapie stellt die Remissionsdauer den wichtigsten prognostischen Faktor dar (Josting und Schmitz, 2005b). Die Daten der DHSG zeigen einen hoch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben der Patienten unter Berücksichtigung der Remissionsdauer (Josting et al., 2002b). Weiterhin werden für diese Patientengruppe das Alter, das Stadium im Rezidiv sowie B-Symptome als prognostische Faktoren beschrieben.

Weitere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit einem Spätrezidiv nach primärer Chemotherapie von einer konventionellen, nichtkreuzresistenten Chemotherapie profitieren können. So erreichen 80 Prozent der Spätrezidive im Gegensatz zu weniger als 50 Prozent der Frührezidive eine zweite Remission (Josting und Schmitz, 2005b). Deshalb empfiehlt die DHSG für Patienten mit einem Spätrezidiv nach frühen Primärstadium eine alleinige konventionelle Chemotherapie.

Alle anderen Patienten mit einem Früh- oder Spätrezidiv sollen eine HD-CT mit aSCT erhalten. In der BNLI-Studie (Linch et al., 1993) konnte damit ein 3-Jahres EFS von 53 Prozent im Vergleich zu einem EFS von 10 Prozent bei konventionell verabreichter

Chemotherapie erreicht werden. Im Gesamtüberleben bestanden keine signifikanten Unterschiede. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Schmitz et al. (2002) in der HD-R1-Studie der DHSG/EBMT mit einem signifikanten Vorteil bei chemosensitiven Patienten für HD-CT im FFTF. Einige Studien in denen HD-CT und aSCT bei primär progredienten Verläufen angewendet wurden, zeigen ein relativ gutes Ansprechen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben von 32 bis 38 Prozent sowie das Gesamtüberleben von 32 bis 43 Prozent (Lazarus et al., 1999; Sweetenham et al., 1999; Josting et al., 2000). Entsprechend Josting und Schmitz (2005b) steht jedoch im Vordergrund, frühzeitig primär progrediente Verläufe zu identifizieren und die Primärtherapie entsprechend zu intensivieren.

Im Rahmen der HD-R2-Studie der DHSG in Zusammenarbeit mit der EBMT, EORTC und GELTAMO wurde seit Dezember 2000 der Einsatz einer sequenziellen HD-CT prospektiv randomisiert untersucht. Eine sequentielle HD-CT ermöglicht eine Dosisintensivierung und damit eine Verbesserung der Therapieergebnisse (Josting und Schmitz, 2005b). Dabei erhalten die Patienten initial als zytoreduktive Therapie DHAP (Ansprechrate komplette Remission 21 Prozent, partielle Remission 68 Prozent), danach eine sequentielle Hochdosistherapie und anschließende eine myeloablative Chemotherapie mit BEAM. Laut Josting et al. (2002b) liegt das Gesamtüberleben mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten für das Gesamtkollektiv bei 78 Prozent (Spätrezidive 81 Prozent, Frührezidive 87 Prozent und Progression bei 58 Prozent).

Eine allogene Stammzelltransplantation nach dosisreduzierter Konditionierung wird im wesentlichen für Patienten im Rezidiv nach aSCT sowie Patienten mit refraktärer Erkrankung oder sehr frühzeitigem Rezidiv nach aggressiver Primärtherapie empfohlen (Josting und Schmitz, 2005b).

Die Behandlung älterer oder mehrfach rezidivierter Patienten unterliegt weiterhin keinen einheitlichen Therapieempfehlungen und sollte immer individuell geplant werden. Dabei konnten durch den Einsatz verschiedener Monosubstanzen (zum Beispiel Gemcitabin, Vinorelbin) allein oder in Kombination mit Steroiden Remissionsraten von bis zu 45 Prozent erreicht werden (Josting und Schmitz, 2005b). Auf Grund einer Chemoresistenz der H-RS-Zellen nach multiplen Zytostatika-Gaben, kommen experimentelle Immuntherapien mit monoklonalen Antikörpern (zum Beispiel Rituximab) zur Anwendung.

Dies entspricht auch den Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (Engert et al, 2008), bei denen Patienten mit Rezidiv eine HD-CT mit anschließender

aSCT erhalten sollen. Für Patienten mit einem Rezidiv nach aSCT wird Gemcitabin allein oder in Kombination empfohlen und für Patienten unter 65 Jahren eine allogene Transplantation. Diese Abstufung finden sich auch in den Empfehlungen der National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2008). Nach initialer Chemotherapie und Bestrahlung wird im Rezidiv eine nicht-kreuzresistente Chemotherapie mit HD-CT und anschließender aSCT empfohlen. Patienten mit Rezidiv nach alleiniger initialer Bestrahlung sollen Chemotherapie entsprechend der Primärbehandlung fortgeschrittener Stadien erhalten. Die Empfehlungen der SIE-SIES-GITMO (Brusamolino et al., 2009) berücksichtigen ebenfalls neben dem Rezidivzeitpunkt die Primärtherapie. So sollen Patienten mit refraktären Verlauf oder Rezidiv innerhalb von drei Jahren eine nicht-kreuzresistente Chemotherapie mit folgender HD-CT und aSCT bei chemosensitiven Verläufen erhalten. Rezidive nach drei Jahren sollen nur eine standardisierte nicht-kreuzresistente Chemotherapie erhalten und Patienten mit Rezidiv nach aSCT mit einer allogenen Transplantation oder einer myeloablativen-allogenen-Transplantation behandelt werden.

Ähnlich wie in der internistischen Onkologie wurden die Patienten auch im Rahmen der hier vorgestellten Auswertung nach einem abgestuften Rezidivkonzept behandelt. Basierend auf den Empfehlungen von Schellong et al. (2005) wurde in der Rezidivbehandlung die primäre Therapie und die Remissionsdauer berücksichtigt.

So erhielten alle Patienten der primären TG 1 ohne initiale Bestrahlung oder mit einem Rezidiv außerhalb des initialen Strahlenfeldes als Rezidivtherapie eine kombinierte Chemo-/Strahlentherapie. Dagegen erhielten alle Patienten der primären TG 1 mit einem Frührezidiv oder einem Progress eine HD-CT mit aSCT.

Patienten der primären TG 2 und 3 mit einem Spätrezidiv erhielten in drei von fünf Fällen eine Rezidivchemotherapie mit anschließender Bestrahlung. In den anderen beiden Fällen wurde nach der Rezidivchemotherapie eine HD-CT mit anschließender aSCT durchgeführt. Alle Patienten der primären TG 2 und TG 3 mit einem Progress oder Frührezidiv erhielten ebenfalls eine HD-CT mit aSCT. Zusätzlich bekamen Patienten mit einem Progress signifikant häufiger nach HD-CT und aSCT noch eine Bestrahlung als Patienten mit einem Frührezidiv.

Allerdings erhielten die Patienten in dieser Auswertung im Median einen Zyklus weniger Chemotherapie als in der Auswertung von Schellong et al. (2005). Weiterhin erhielt kein Patient mehr als sechs Zyklen Chemotherapie (bei Schellong et al. immerhin neun Prozent).

Dagegen hat sich die Wertigkeit einer HD-CT mit anschließender aSCT in der ersten Rezidivbehandlung im Vergleich zu der Erhebung von Schellong et al. (2005) signifikant erhöht. Erhielten dort noch 18 von 176 Patienten im Erstrezidiv eine HD-CT mit aSCT, traf dies in der aktuellen Erhebung auf 36 von 53 Patienten der TG 1-3 zu. 44 Prozent der Patienten von Schellong et al. (2005) bekamen ein erneutes Rezidiv und 39 Prozent verstarben. Demgegenüber bekamen nur 25 Prozent der aktuellen Erhebung bis zum 31.12.2009 ein erneutes Rezidiv und 19 Prozent verstarben (mediane Nachbeobachtungszeit 41 Monate). Diese Unterschiede im Überleben könnten durch die veränderte Indikation einer HD-CT mit anschließender aSCT erklärt werden.

Unter Berücksichtigung der noch relativ kurzen Nachbeobachtungszeit der aktuellen Datenerhebung ergeben sich im Vergleich zur Erhebung von Schellong et al. (2005) folgende Ergebnisse: Das Gesamtüberleben liegt in der aktuellen Auswertung mit 79,6 Prozent (3-Jahres OS) ungefähr gleich im Vergleich zum Gesamtkollektiv von Schellong et al. mit 75 Prozent (10-Jahres OS). Jedoch deuten die Zahlen auf eine Verbesserung der Gesamtüberlebenschancen besonders in der Gruppe der Spät- und Frührezidive (Spätrezidive 1,0 zu 0,90, Frührezidive 0,96 zu 0,78 und Progressen 0,38 zu 0,51).

Wie dargelegt, stellt die Rezidivform auch in der aktuellen Datenauswertung den entscheidenden prognostischen Faktor für das Überleben der Patienten dar. So ergeben sich im 3-Jahres OS signifikante Unterschiede zwischen Spätrezidiven und Progressen sowie höchst signifikante Unterschiede zwischen Frührezidiven und Progressen. Dies stellt sich ebenfalls im 3-Jahres PFS dar.

Wie von Josting und Schmitz (2005) beschrieben, stellt sich auch in der aktuellen Datenauswertung eine vorhandene B-Symptomatik als prognostischer Faktor mit einer signifikanten Verschlechterung des Gesamtüberlebens dar. Unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahlen und der Nachbeobachtungszeit ergibt sich für den Faktor Stadium im Rezidiv bisher kein signifikanter Unterschied.

5.3 Verträglichkeit der Rezidivchemotherapie

Neben dem Ansprechen ist das toxische Profil der Rezidivchemotherapie ein entscheidender Faktor. Ein detaillierter Vergleich der Toxizität ist auf Grund meist kleiner Fallzahlen und der Variation verschiedener klinischer Charakteristika sowie der Remissionsdauer nicht möglich (Josting und Schmitz, 2005b). So beschreiben Josting

et al. (2002c) als Haupttoxizität für die Salvagechemotherapie DHAP eine Myelosuppression mit einer Leuko- und Thrombozytopenie Grad 3 und 4 nach WHO-Kriterien in 68 beziehungsweise 69 Prozent aller Kurse. Eine Anämie entsprechend Grad 3 und 4 bestand dagegen nur in 16,5 Prozent der Fälle. Mit Ausnahme von Nasenbluten/Erbrechen (26 Prozent) traten nicht-hämatogene Toxizitäten kaum auf. Gleichartige Zahlen ergeben sich laut Rueda Dominguez et al. (2004) für den Zyklus ABVD mit 66 Prozent Grad 3 und 4 einer hämatogenen Toxizität. Duggan et al. (2003) beschrieben als nicht-hämatogene Toxizität für den Zyklus ABVD eine pulmonale Beeinträchtigung bei 24,5 Prozent der Fälle (Grad 2 oder höher). Für den Zyklus IEP beschreiben Schellong et al. (2005) eine Leukopenie Grad 3 und 4 in 28 Prozent, eine entsprechende Thrombozytopenie in 4 Prozent und eine Anämie in 2,5 Prozent aller Zyklen. Weiterhin wurden Grad 3 Infektionen in 4 Prozent der Fälle angegeben.

Auch in der aktuellen Datenauswertung wurde die Rezidivchemotherapie gut vertragen. Bezüglich des Allgemeinzustandes bestanden im Zyklus ABVD die wenigsten und im Zyklus DHAP die meisten Beeinträchtigungen. Hier stellt sich ebenfalls entsprechend der Literatur die Myelosuppression als wichtigster toxischer Parameter dar. Am häufigsten bestand eine Leukopenie Grad 3 und 4. Diese wurde im Zyklus IEP signifikant häufiger dokumentiert als im Zyklus ABVD. Eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 trat im Zyklus DHAP beziehungsweise IEP signifikant häufiger auf als im Zyklus ABVD. Signifikante Unterschiede einer Anämie Grad 3 und 4 wurden nicht dokumentiert. Im Zyklus DHAP entsprechen damit die myelosuppressiven Toxizitäten der oben dargelegten Erhebung von Josting et al. (2002c). Unterschiede ergeben sich zur Auswertung der Erhebung von Schellong et al. (2005) mit jetzt deutlich mehr dokumentierten hämatotoxischen Nebenwirkungen. Die nicht hämatogenen Toxizitäten entsprechen der Literatur und treten in allen drei Zyklen sehr selten auf.

5.4 Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomografie vor Hochdosischemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation

Die funktionelle Bildgebung bei Patienten mit rezidivierenden oder refraktären HL vor HD-CT und anschließender aSCT ermöglicht eine Vorhersage auf das Ergebnis (Jabbour et al., 2007). In dieser Untersuchung traten bei Patienten mit einer positiven funktionellen Bildgebung (FDG-PET oder Gallium-Scan) vor aSCT signifikant häufiger ein erneuter Progress oder ein erneutes Rezidiv im Vergleich zu Patienten mit negativer funktioneller Bildgebung auf. Das 3-Jahres-PFS betrug dabei 23 Prozent für

Patienten mit positiver funktioneller Bildgebung im Vergleich zu 69 Prozent mit negativer funktioneller Bildgebung ($p < 0.001$). Dies stellte sich ebenfalls signifikant im Bereich der 3-Jahres Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit mit 58 zu 87 Prozent dar ($p < 0.001$).

Dagegen ergeben sich in der Auswertung von Filmont et al. (2007) in Bezug auf die Aussagekraft der 18-FDG-PET vor und nach einer aSCT keine signifikanten Unterschiede bzgl. des 1-Jahres OS sowie dem 1-Jahres EFS bei Patienten mit HL. Unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl ergeben sich für eine positive PET im Vergleich zu einer negativen PET ein 1-Jahres OS von 75 zu 83 Prozent ($p = 0.7$) sowie ein 1-Jahres EFS von 50 zu 66 Prozent ($p = 0.4$). Betrachtet man jedoch in dieser Studie alle berücksichtigten Patienten mit Lymphomen, ergeben sich ebenfalls signifikante Unterschiede im 1-Jahres EFS zwischen Patienten mit positiver PET und negativer PET vor aSCT (43 zu 80 Prozent, $p < 0.001$).

Von Svoboda et al. (2006) wurden ebenfalls nach zwei Zyklen Rezidivchemotherapie die FDG-PET vor aSCT bei Lymphompatienten untersucht. In 15 von 32 untersuchten Fällen mit negativer PET vor aSCT trat ein Progress innerhalb von zwölf Monaten nach Transplantation auf. Dagegen trat nur in einem von 18 Fällen mit positiver PET vor Transplantation kein Progress auf ($p = 0.002$). Eine alleinige Aussage für Patienten mit HL liegt in dieser Auswertung nicht vor.

Auch in der Untersuchung von Crocchiolo et al. (2008) ergeben sich für die Gesamtgruppe der Lymphome signifikante Unterschiede zwischen PET positiven zu PET negativen Befunden vor autologer Transplantation. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten tritt in sieben von 16 positiven PET im Gegensatz zu zehn von 37 negativen PET ein erneutes Rezidiv auf. Das 5-Jahres OS ist mit 55 zu 90 Prozent signifikant schlechter bei positivem PET Befund ($p = 0.01$).

In der Auswertung von Schot et al. (2007) wird ebenfalls das Ergebnis der FDG-PET nach zwei Zyklen Rezidivchemotherapie (DHAP-VIM) bei Patienten mit NHL sowie HL betreffend der Prognose bewertet. Dabei wurden drei Gruppen des FDG-PET Ansprechens ausgewertet. In der Gruppe der HL trat in 2 von 8 Fällen mit kompletter Remission in der PET, in 7 von 10 Fällen mit partieller Remission in der PET und in 3 von 5 Fällen mit keiner Remission in der PET ein erneutes Rezidiv auf ($p = 0.14$). Auch im 2-Jahre EFS werden für die Gruppe der HL, im Gegensatz zur Gruppe der NHL, keine signifikanten Unterschiede beschrieben.

Zusammenfassend betrachtet, lässt sich feststellen, dass ein Vergleich der einzelnen Studien auf Grund des Zeitpunktes der Durchführung der PET sowie der zuvor verabreichten Chemotherapie nur bedingt möglich ist.

In der aktuellen Datenauswertung ergeben sich erstmals bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierten/refraktären HL Hinweise auf eine signifikante Aussagekraft der FDG-PET im eRA vor aSCT. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40,1 Monaten trat in vier von sechs Fällen mit einem stark positiven PET-Befund nach zwei Zyklen Rezidivchemotherapie ein Rezidiv/Progress auf, wovon drei Patienten verstarben. Dagegen wurde nur in einem von 22 Fällen mit negativen oder schwach positiven PET Befund ein Rezidiv beobachtet. Diese signifikanten Ergebnisse konnten im IRA (nach vier oder fünf Zyklen oder vor HD-CT mit anschließender aSCT) nicht bestätigt werden. Dabei muss jedoch die niedrige Fallzahl berücksichtigt werden sowie der Umstand, dass nur in zwei von sechs Fällen mit stark positivem PET Befund im eRA ein erneute PET zum IRA vorlag.

Dieser prognostische Aspekt stellt sich auch im 3-Jahres OS und 3-Jahres PFS nach aSCT dar. Patienten mit einer stark positiven PET haben signifikant schlechtere Ergebnisse als Patienten mit einer negativen oder schwach positiven PET. Auch unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur erscheint eine Therapieintensivierung bei Patienten mit einem rezidivierten HL und mit einer positiven FDG-PET im early response assessment notwendig.

6 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Primärtherapie des HL im Kindes- und Jugendalter sind hervorragend. In der Zeit vom 15.11.2002 bis 31.12.2005 wurden im Rahmen der Studie GPOH-HD 2002 insgesamt 639 Studien- und Beobachtungspatienten standardisiert behandelt. Bis zum 31.12.2009 trat bei 57 Patienten ein Rezidiv oder ein Progress auf. Damit beträgt das 4 Jahres DFS 90,2 Prozent und das 4 Jahres OS 98,3 Prozent. Von den 57 Patienten mit Rezidiv bestand bei 49 Patienten bei Erstmanifestation ein cHL und bei acht Patienten ein LPHL.

In der univariaten Analyse stellen ein ausgedehntes Stadium (TG 3) und ein extranodaler (E-)Befall signifikante Risikofaktoren dar. Im 4-Jahres DFS ergeben sich zusätzlich signifikante Unterschiede für das Vorliegen einer B-Symptomatik. Für die in anderen Studien beschriebenen Faktoren männliches Geschlecht, Stadium IV und histologischer Subtyp der nodulären Sklerose – Bennett 2 ergeben sich keine

signifikanten Risiken. Unter Einschluss der Kovariaten Geschlecht, Alter, Stadium, B-Symptomatik, E-Befall und Histologie sind in der multivariaten Analyse keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt dabei 56,6 Monate.

Die Patienten mit einem Rezidiv oder Progress wurden nach einem abgestuften Behandlungskonzept unter Berücksichtigung der Rezidivform und der Primärtherapie behandelt. Patienten der primären TG 0 erhielten eine Rezidivchemotherapie. Alle vier Patienten entwickelten in der vorliegenden Nachbeobachtungszeit kein erneutes Rezidiv. Für die Patienten der primären TG 1-3 ergeben sich mit einem 3-Jahres PFS von 67,6 Prozent und einem 3-Jahres OS von 79,6 Prozent beachtliche Ergebnisse. Dabei stellt der Zeitpunkt des Auftretens nach Ende der Primärtherapie den entscheidenden prognostischen Faktor dar. Das 3-Jahres PFS in der Gruppe der Progressen ist signifikant schlechter im Vergleich zur Gruppe der Spätrezidive ($p = 0.02$) sowie der Frührezidive ($p = 0.002$). Dies zeigt sich ebenfalls im 3-Jahres OS mit einem signifikanten Unterschied zwischen Progressen zu Spätrezidiven ($p = 0.003$) sowie Frührezidiven ($p < 0.001$). Patienten mit einem Spätrezidiv erreichen bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten ein 100-prozentiges Überleben. Dies trifft ebenso auf Patienten der primären TG 1 zu. Patienten mit einem progredienten Verlauf erreichen die schlechtesten Ergebnisse.

Die Rezidivchemotherapie wurde insgesamt gut toleriert. Am häufigsten wurde eine Chemotherapie mit mindestens zwei Zyklen IEP-ABVD (30 Patienten) angewendet. Weiteren 17 Patienten wurde mindestens ein Zyklus DHAP verabreicht. Als wichtigster toxischer Parameter stellt sich auch entsprechend der Literatur eine Myelosuppression dar. Am häufigsten bestand eine Leukopenie Grad 3 und 4 nach WHO-Kriterien. Diese wurde im Zyklus IEP signifikant häufiger dokumentiert als im Zyklus ABVD. Eine Thrombozytopenie Grad 3 und 4 trat im Zyklus DHAP beziehungsweise IEP signifikant häufiger auf als im Zyklus ABVD. Signifikante Unterschiede einer Anämie Grad 3 und 4 wurden nicht dokumentiert. Die nicht-hämatogenen Toxizitäten entsprechen der Literatur und treten in allen drei Zyklen sehr selten auf.

Die Wertigkeit einer HD-CT mit anschließender aSCT hat sich in der Behandlung des ersten Rezidivs im Vergleich zur Voruntersuchung von Schellong et al. (2005) erhöht. 36 Patienten erhielten diese Therapieoption in der Behandlung des ersten Rezidivs. Davon bekamen neun Patienten ein erneutes Rezidiv und sieben Patienten verstarben. In 28 von diesen 36 Fällen lagen Angaben der Bewertung der FDG-PET nach 2 Kursen Chemotherapie vor. Dabei kommt es bei einer stark positiven PET im eRA signifikant

häufiger zu einem erneuten Rezidiv ($p = 0.003$) nach HD-CT und aSCT und die Patienten verstarben auch signifikant häufiger ($p = 0.02$) als bei einer negativen oder schwach positiven PET. Unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur weisen die Daten auf die Notwendigkeit einer Therapieintensivierung bei Patienten mit einem rezidierten HL und mit einer positiven FDG-PET nach zwei Kursen Chemotherapie hin.

7 Literaturverzeichnis

- Akpek G, Ambinder RF, Piantadosi S, Abrams RA, Brodsky RA, Vogelsang GB, Zahurak ML, Fuller D, Miller CB, Noga SJ, Fuchs E, Flinn IW, O'Donnell P, Seiffter EJ, Mann RB, Jones RJ: Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 19 (2001) 4314-4321
- Anderson JE, Litzow MR, Appelbaum FR, Schoch G, Fisher LD, Buckner CD, Petersen FB, Crawford SW, Press OW, Sanders JE, et al.: Allogeneic, syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21-year Seattle experience. *J Clin Oncol* 11 (1993) 2342-2350
- Aparicio J, Segura A, Garcerá S, Oltra A, Santaballa A, Yuste A, Pastor M: ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 10 (1999) 593-595
- Baker KS, Gordon BG, Gross TG, Abromowitch MA, Lyden ER, Lynch JC, Vose JM, Armitage JO, Coccia PF, Bierman PJ: Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 17 (1999) 825-831
- Becherer A, Mitterbauer M, Jaeger U, Kalhs P, Greinix HAT, Karanikas G, Pötzi C, Raderer M, Dudczak R, Kletter K: Positron emission tomography with [18F]2-fluor-D-2-deoxyglucose (FDG-PET) predicts relapse of malignant lymphoma after high-dose therapy with stem cell transplantation. *Leukemia* 16 (2002) 260-267
- Behringer K, Thomas RK, Pfreundschuh M, Diehl V, Wolf J: Hodgkin-Lymphom (Morbus Hodgkin). In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg): *Kompendium Internistische Onkologie*. Springer, Heidelberg, 2006, S 2777-2827
- Bohlen H, Kessler M, Sextro M, Diehl V, Tesch H: Poor clinical outcome of patients with Hodgkin's disease and elevated interleukin-10 serum levels. Clinical significance of interleukin-10 serum levels for Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 79 (2000) 110-113
- Bonadonna G, Santoro A: ABVD chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 9 (1982) 21-35
- Brämshwig JH, Heimes U, Heiermann E, Schlegel W, Nieschlag E, Schellong G: The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer* 65 (1990) 1298-1302
- Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, Divine M, André M, Aoudjane M, Fleury J, Anglaret B, Baruchel A, Sensebe L, Colombat P: Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. *Bone Marrow Transplant* 20 (1997) 21-26
- Brice P: Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 141 (2008) 3-13

Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi PG, Levis A, Marchetti M, Santoro A, Zinzani PL, Tura S: Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica* 94 (2009) 550-565

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 31 (1971) 1860-1861

Claviez A, Sureda A, Schmitz N: Haematopoietic SCT for children and adolescents with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 42 (2008) 16-24

Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Bares R, Osieka R, Büll U: Prognostic significance of positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in patients treated for malignant lymphoma. *Nuklearmedizin* 40 (2001) 23-30

Cremerius U, Fabry U, Wildberger JE, Zimny M, Reinartz P, Nowak B, Schaefer W, Buell U, Osieka R: Pre-transplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 30 (2002) 103-111

Crocchiolo R, Canevari C, Assanelli A, Lunghi F, Tassara M, Stanghellini ML, Clerici D, Landoni C, Servida P, Bernardi M, Peccatori J, Ferreri A, Gianolli L, Bordignon C, Caligaris-Cappio F, Ciceri F, Fazio F: Pre-transplant 18FDG-PET predicts outcome in lymphoma patients treated with high-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 49 (2008) 727-733

Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 73 (1970) 881-895

Dieckmann K, Pötter R, Wagner W, Prott FJ, Hörnig-Franz I, Rath B, Schellong G: Up-front centralized data review and individualized treatment proposals in a multicenter pediatric Hodgkin's disease trial with 71 participating hospitals: the experience of the German-Austrian pediatric multicenter trial DAL-HD-90. *Radiother Oncol* 62 (2002) 191-200

Dieckmann K, Pötter R, Hofmann J, Heinzl H, Wagner W, Schellong G: Does bulky disease at diagnosis influence outcome in childhood Hodgkin's disease and require higher radiation doses? Results from the German-Austrian Pediatric Multicenter Trial DAL-HD-90. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 56 (2003) 644-652

Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, Tesch H, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Sieber M, Ruffer JU, Sextro M, Engert A, Wolf J, Hermann R, Holmer L, Stappert-Jahn U, Winnerlein-Trump E, Wulf G, Krause S, Glunz A, von Kalle K, Bischoff H, Haedicke C, Dühmke E, Georgii A, Loeffler M: BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 9 Suppl 5 (1998) 67-71

- Diehl V: Therapie des Morbus Hodgkin. Dtsch Arztebl 99 (2002) 1760-1768
- Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dörken B, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Loeffler M: Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 348 (2003) 2386-2395
- Dinand V, Dawar R, Arya LS, Unni R, Mohanty B, Singh R: Hodgkin's lymphoma in Indian children: prevalence and significance of Epstein-Barr virus detection in Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. Eur J Cancer 43 (2007) 161-168
- Dörffel W, Lüders H, Rühl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, Pötter R, Schellong G, Schwarze EW, Wickmann L: Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. Klin Padiatr 215 (2003) 139-145
- Dörffel W, Schellong G: Morbus Hodgkin. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (Hrsg): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006, S. 752-769
- Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, Canellos GP, Peterson BA: Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. J Clin Oncol 21 (2003) 607-614
- Dukers DF, Jaspars LH, Vos W, Oudejans JJ, Hayes D, Cillessen S, Middeldorp JM, Meijer CJ: Quantitative immunohistochemical analysis of cytokine profiles in Epstein-Barr virus-positive and -negative cases of Hodgkin's disease. J Pathol 190 (2000) 143-149
- Engert A, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group: Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 19 Suppl 2 (2008) 65-66
- Filmont JE, Gisselbrecht C, Cuenca X, Deville L, Ertault M, Brice P, De Kerviler E, Briere J, Larghero J, Moretti JL, Mounier N: The impact of pre- and post-transplantation positron emission tomography using 18-fluorodeoxyglucose on poor-prognosis lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. Cancer 110 (2007) 1361-1369
- Frankovich J, Donaldson SS, Lee Y, Wong RM, Amylon M, Verneris MR: High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in children with primary refractory and relapsed Hodgkin's disease: atopy predicts idiopathic diffuse lung injury syndromes. Biol Blood Marrow Transplant 7 (2001) 49-57
- Gerres L, Brämswig JH, Schlegel W, Jürgens H, Schellong G: The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. Cancer 83 (1998) 2217-2222

- Gorschlüter M, Bohlen H, Hasenclever D, Diehl V, Tesch H: Serum cytokine levels correlate with clinical parameters in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 6 (1995) 477-482
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 17 (1999) 3835-3849
- Hasenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 339 (1998) 1506-1514
- Hasenclever D: The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 13 Suppl 1 (2002) 75-78
- Hasenclever D, Mauz-Körholz C, Körholz D: Interim analysis GPOH HD2002 data as of 2009-07-07.
- Hassel JU, Brämwig JH, Schlegel W, Schellong G: Testicular function after OPA/COMP chemotherapy without procarbazine in boys with Hodgkin's disease. Results in 25 patients of the DAL-HD-85 study. *Klin Padiatr* 203 (1991) 268-272
- Hjalgrim H, Askling J, Sørensen P, Madsen M, Rosdahl N, Storm HH, Hamilton-Dutoit S, Eriksen LS, Frisch M, Ekbohm A, Melbye M: Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst* 92 (2000) 1522-1528
- Hough RE, Hancock BW: Principles of chemotherapy in Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V et al (Hrsg): *Hodgkin's disease*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, pp. 377-394
- Hudson MM, Onciu M, Donaldson SS: Hodgkin Lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DD (Hrsg): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2005, pp. 695-721
- Hutchinson RJ, Fryer CJ, Davis PC, Nachman J, Krailo MD, O'Brien RT, Collins RD, Whalen T, Reardon D, Trigg ME, Gilchrist GS: MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Children's Cancer Group Phase III Trial. *J Clin Oncol* 16 (1998) 897-906
- Jabbour E, Hosing C, Ayers G, Nunez R, Anderlini P, Pro B, Khouri I, Younes A, Hagemester F, Kwak L, Fayad L: Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 109 (2007) 2481-2489
- Josting A, Diehl V, Engert V: Behandlung und Prognose primär progredienter und rezidivierter Hodgkin-Lymphome. *Onkologie* 6 (2000) 1178-1188
- Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A: Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 96 (2000) 1280-1286

Josting A, Engert A, Diehl V, Canellos GP: Prognostic factors and treatment outcome in patients with primary progressive and relapsed Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 13 Suppl 1 (2002) 112-116

Josting A, Franklin J, May M, Koch P, Beykirch MK, Heinz J, Rudolph C, Diehl V, Engert A.: New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 20 (2002b) 221-230

Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, Dörken B, Hossfeld DK, Diehl V, Engert A: Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 13 (2002c) 1628-1635

Josting A, Nogová L, Franklin J, Glossmann JP, Eich HT, Sieber M, Schober T, Boettcher HD, Schulz U, Müller RP, Diehl V, Engert A: Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 23 (2005a) 1522-1529

Josting A, Schmitz N: Behandlung von Progressen und Rezidiven des Hodgkin Lymphoms. *Onkologie* 11 (2005b) 948-958

Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, Wiseman GA, Kostakoglu L, Scheidhauer K, Buck A, Naumann R, Spaepen K, Hicks RJ, Weber WA, Reske SN, Schwaiger M, Schwartz LH, Zijlstra JM, Siegel BA, Cheson BD; Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma: Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 25 (2007) 571-578

Kaatsch P, Spix C: Jahresbericht 2002 Deutsches Kinderkrebsregister. Mainz 2002

Körholz D, Wallace WH, Landman-Parker J: EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group. First international Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents. Studienprotokoll (2006)

Lazarus HM, Rowlings PA, Zhang MJ, Vose JM, Armitage JO, Bierman PJ, Gajewski JL, Gale RP, Keating A, Klein JP, Miller CB, Phillips GL, Reece DE, Sobocinski KA, van Besien K, Horowitz MM: Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 17 (1999) 534-545

Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, Habrand JL, Terrier-Lacombe MJ, Bertrand Y, Perel Y, Robert A, Coze C, Thuret I, Donadieu J, Schaison G, Leverger G, Lemerle J, Oberlin O: Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy-results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 18 (2000) 1500-1507

Lieskovsky YE, Donaldson SS, Torres MA, Wong RM, Amylon MD, Link MP, Agarwal R: High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: results and prognostic indices. *J Clin Oncol* 22 (2004) 4532-4540

Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, Chopra R, Milligan D, Hudson GV: Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 341 (1993) 1051-1054

Lukes RJ, Butler JJ: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26 (1966) 1063-1083

Meadows AT, Obringer AC, Marrero O, Oberlin O, Robison L, Fossati-Bellani F, Green D, Voûte PA, Morris-Jones P, Greenberg M, et al: Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease: treatment and splenectomy as risk factors. *Med Pediatr Oncol* 17 (1989) 477-484

Mendler JH, Friedberg JW: Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 14 (2009) 425-432

Milpied N, Fielding AK, Pearce RM, Ernst P, Goldstone AH: Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 14 (1996) 1291-1296

Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, Louie D, Gonzales M, Walits J, Coady-Lyons N, Qin J, Frank R, Bertino JR, Goy A, Noy A, O'Brien JP, Straus D, Portlock CS, Yahalom J: A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 97 (2001) 616-623

Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J, Kadin ME, Pattengale P, Davis PC, Hutchinson RJ, White K: Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 20 (2002) 3765-3771

Nadali G, Tavecchia L, Zanolin E, Bonfante V, Viviani S, Camerini E, Musto P, Di Renzo N, Carotenuto M, Chilosi M, Krampera M, Pizzolo G: Serum level of the soluble form of the CD30 molecule identifies patients with Hodgkin's disease at high risk of unfavorable outcome. *Blood* 91 (1998) 3011-3016

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™: Hodgkin's disease. 2008

Oguz A, Karadeniz C, Okur FV, Citak EC, Pinarli FG, Bora H, Akyurek N: Prognostic factors and treatment outcome in childhood Hodgkin disease. *Pediatr Blood Cancer* 45 (2005) 670-675

Oki Y, Pro B, Fayad LE, Romaguera J, Samaniego F, Hagemeister F, Neelapu S, McLaughlin P, Goy A, Younes A: Phase 2 study of gemcitabine in combination with rituximab in patients with recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 112 (2008) 831-836

Petropoulos D, Worth LL, Mullen CA, Lockhart S, Choroszy M, Chan KW: Interferon-alpha after autologous stem cell transplantation in pediatric patients with advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 38 (2006) 345-349

Pfreundschuh MG, Rueffer U, Lathan B, Schmitz N, Brosteanu O, Hasenclever D, Haas R, Kirchner H, Koch P, Kuse R, et al.: Dexamethasone-BEAM in patients with Hodgkin's disease refractory to multidrug chemotherapy regimens: a trial of the German Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 12 (1994) 580-586

Pfreundschuh MG, Diehl V: Morbus Hodgkin. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg): *Kompendium Internistische Onkologie*. Springer, Berlin, 1999

Rodriguez J, Rodriguez MA, Fayad L, McLaughlin P, Swan F, Sarris A, Romaguera J, Andersson B, Cabanillas F, Hagemeister FB: ASHAP: a regimen for cytoreduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease. *Blood* 93 (1999) 3632-3636

Roskrow MA, Suzuki N, Gan Y, Sixbey JW, Ng CY, Kimbrough S, Hudson M, Brenner MK, Heslop HE, Rooney CM: Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T lymphocytes for the treatment of patients with EBV-positive relapsed Hodgkin's disease. *Blood* 91 (1998) 2925-2934

Rueda Domínguez A, Márquez A, Gumá J, Llanos M, Herrero J, de Las Nieves MA, Miramón J, Alba E: Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy: results after 7 years of a prospective study. *Ann Oncol* 15 (2004) 1798-1804

Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, Nozza A, Sarina B, Morengi E, Castagna L, Tirelli U, Balzarotti M: Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 92 (2007) 35-41

Schellong G, Brämshwig J, Ludwig R, Gerein V, Jobke A, Jürgens H, Kabisch H, Stollmann B, Weinel P, Gadner H, et al.: Combined treatment strategy in over 200 children with Hodgkin's disease: graduated chemotherapy, involved field irradiation with low dosage and selective splenectomy. A report of the cooperative therapy study DAL-HD-82. *Klin Padiatr* 198 (1986a) 137-146

Schellong G, Brämshwig J, Ludwig R, Gerein V, Jobke A, Jürgens H, Kabisch H, Stollmann B, Weinel P, Gadner H, et al.: Combined treatment strategy in over 200 children with Hodgkin's disease: graduated chemotherapy, involved field irradiation with low dosage and selective splenectomy. A report of the cooperative therapy study DAL-HD-82. *Klin Padiatr* 198 (1986b) 137-146

Schellong G, Brämswig JH, Schwarze EW, Wannenmacher M: An approach to reduce treatment and invasive staging in childhood Hodgkin's disease: the sequence of the German DAL multicenter studies. *Bull Cancer* 75 (1988a) 41-51

Schellong G, Hörnig I, Brämswig J, Bökkerink JP, Steinhoff A, Ludwig R, Niethammer D, Reiter A, von Lengerke HJ, Heinecke H, et al.: Significance of procarbazine in the chemotherapy of Hodgkin's disease--a report of the Cooperative Therapy Study DAL-HD-85. *Klin Padiatr* 200 (1988b) 205-213

Schellong G, Hörnig-Franz I: Salvage therapy results in childhood Hodgkin's disease. In: Zander AR, Barlogie E (eds): Autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. Springer, Berlin, Heidelberg, 1993, S8-10

Schellong G, Brämswig JH, Hörnig-Franz I, Schwarze EW, Pötter R, Wannenmacher M: Hodgkin's disease in children: combined modality treatment for stages IA, IB, and IIA. Results in 356 patients of the German/Austrian Pediatric Study Group. *Ann Oncol* 5 Suppl 2 (1994a) 113-115

Schellong G, Hörnig-Franz I, Rath B, Ritter J, Riepenhausen M, Kabisch H, Goldschmitt-Wuttge B, Schmidt P, Niethammer D, Gaedicke G, et al.: Reducing radiation dosage to 20-30 Gy in combined chemo-/radiotherapy of Hodgkin's disease in childhood. A report of the cooperative DAL-HD-87 therapy study. *Klin Padiatr* 206 (1994b) 253-262

Schellong G, Riepenhausen M, Creutzig U, Ritter J, Harbott J, Mann G, Gadner H: Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Group. *J Clin Oncol* 15 (1997) 2247-2253

Schellong G: Pediatric Hodgkin's disease: treatment in the late 1990s. *Ann Oncol* 9 Suppl 5 (1998) 115-119

Schellong G, Pötter R, Brämswig J, Wagner W, Prott FJ, Dörffel W, Körholz D, Mann G, Rath B, Reiter A, Weissbach G, Riepenhausen M, Thiemann M, Schwarze EW: 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 (1999) 3736-3744

Schellong G, Riepenhausen M: Spätfolgen nach Morbus Hodgkin bei Kindern und Jugendlichen. Ergebnisse der DAL-HD-78 bis DAL-HD-90. Projektbericht (2002)

Schellong G, Dörffel W, Claviez A, Körholz D, Mann G, Scheel-Walter HG, Bökkerink JP, Riepenhausen M, Lüders H, Pötter R, Rühl U: Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol* 23 (2005) 6181-6189

Schmitz N, Glass B, Dreger P, Haferlach T, Horst HA, Ollech-Chwoyka J, Suttorp M, Gassmann W, Löffler H: High-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell rescue in patients with relapsed Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 66 (1993) 251-256

- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Müller P, Kirchner H, Lohri A, Decker S, Koch B, Hasenclever D, Goldstone AH, Diehl V: Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 359 (2002) 2065-2071
- Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, van Imhoff GW, Pruim J, Vaalburg W, Vellenga E: Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood* 109 (2007) 486-491
- Schwartz CL: Prognostic factors in pediatric Hodgkin disease. *Curr Oncol Rep* 5 (2003) 498-504
- Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, Kun L, Weinstein H, Billett A, Marcus KJ, Tarbell NJ, Donaldson SS: Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 21 (2003) 2026-2033
- Sureda A, Arranz R, Iriondo A, Carreras E, Lahuerta JJ, García-Conde J, Jarque I, Caballero MD, Ferrà C, López A, García-Laraña J, Cabrera R, Carrera D, Ruiz-Romero MD, León A, Rifón J, Díaz-Mediavilla J, Mataix R, Morey M, Moraleda JM, Altés A, López-Guillermo A, de la Serna J, Fernández-Rañada JM, Sierra J, Conde E: Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autólogo de Médula Osea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol* 19 (2001) 1395-1404
- Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, Hunter AE, Kanz L, Slavin S, Cornelissen JJ, Gramatzki M, Niederwieser D, Russell NH, Schmitz N: Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 26 (2008) 455-462
- Svoboda J, Andreadis C, Elstrom R, Chong EA, Downs LH, Berkowitz A, Luger SM, Porter DL, Nasta S, Tsai D, Loren AW, Siegel DL, Glatstein E, Alavi A, Stadtmauer EA, Schuster SJ: Prognostic value of FDG-PET scan imaging in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 38 (2006) 211-216
- Sweetenham JW, Taghipour G, Milligan D, Blystad AK, Caballero D, Fassas A, Goldstone AH: High-dose therapy and autologous stem cell rescue for patients with Hodgkin's disease in first relapse after chemotherapy: results from the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 20 (1997) 745-752
- Sweetenham JW, Carella AM, Taghipour G, Cunningham D, Marcus R, Della Volpe A, Linch DC, Schmitz N, Goldstone AH: High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group

for Blood and Marrow Transplantation. Lymphoma Working Party. *J Clin Oncol* 10 (1999) 3101-3109

Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, Cavet J, Hunter A, Parker A, Pettengell R, Milligan D, Morris EC, Goldstone AH, Linch DC, Mackinnon S: Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 41 (2008) 765-770

Vecchi V, Pileri S, Burnelli R, Bontempi N, Comelli A, Testi AM, Carli M, Sotti G, Rosati D, Di Tullio MT, et al.: Treatment of pediatric Hodgkin disease tailored to stage, mediastinal mass, and age. An Italian (AIEOP) multicenter study on 215 patients. *Cancer* 72 (1993) 2049-2057

Verdeguer A, Pardo N, Madero L, Martinez A, Bureo E, Fernández JM, Muñoz A, Olivé T, Fernández-Delgado R, Cubells J, Diaz MA, Sastre A: Autologous stem cell transplantation for advanced Hodgkin's disease in children. Spanish group for BMT in children (GETMON), Spain. *Bone Marrow Transplant* 25 (2000) 31-34

Warzocha K, Bienvenu J, Ribeiro P, Moullet I, Dumontet C, Neidhardt-Berard EM, Coiffier B, Salles G: Plasma levels of tumour necrosis factor and its soluble receptors correlate with clinical features and outcome of Hodgkin's disease patients. *Br J Cancer* 77 (1998) 2357-2362

Weiner MA, Leventhal B, Brecher ML, Marcus RB, Cantor A, Gieser PW, Ternberg JL, Behm FG, Wharam MD Jr, Chauvenet AR: Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 15 (1997) 1769-1779

Williams CD, Goldstone AH, Pearce R, Green S, Armitage JO, Carella A, Meloni G: Autologous bone marrow transplantation for pediatric Hodgkin's disease: a case-matched comparison with adult patients by the European Bone Marrow Transplant Group Lymphoma Registry. *J Clin Oncol* 11 (1993) 2243-2249

Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F: *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, 2002, S. 219-223

Younes A, Romaguera J, Hagemester F, McLaughlin P, Rodriguez MA, Fiumara P, Goy A, Jeha S, Manning JT Jr, Jones D, Abruzzo LV, Medeiros LJ: A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease. *Cancer* 98 (2003) 310-314

Zander T, Wiedenmann S, Wolf J: Prognostic factors in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 13 Suppl 1 (2002) 67-74

8 Anlagen

Grad	Verträglichkeit				
	0	1	2	3	4
Allgemeinzustand	normale Aktivität	geringe Beeinträchtigung	altersentspr. Aktivität stark eingeschränkt	bettlägerig pflegebedürftig	intensive Behandlung schwerstkrank
Hämoglobin (g/dl)	Altersnorm	> 10	8 - 10	6,5 - 7,9	< 6,5
Leukozyten (G/l)	> 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1,0
Granulozyten (G/l)	> 2,0	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
Thrombozyten (G/l)	> 100	75 - 100	50 - 74,9	10 - 49,9	< 10
Infektion	keine	leicht	mäßig ohne Erregernachweis i.v. Antibiotika	schwer mit Erregernachweis i.v. Antibiotika	lebensbedrohlich mit Hypotonie
Fieber (°C)	keines	37,1 - 38	38,1 - 40	> 40 für < 24 h	> 40 für > 24 h
Übelkeit	keine	ausreichende Nahrungsaufnahme	deutlich verminderte Nahrungsaufnahme	praktisch keine Nahrungsaufnahme	TPN erforderlich
Erbrechen/Tag	0	1	2 - 5	6 - 10	> 10/ TPN erforderlich
Stomatitis	keine	schmerzlose Ulzera, Erythem	schmerzende Ulzera, kann nicht essen	schmerzende Ulzera, kann nicht essen	TPN wegen Stomatitis erforderlich
Obstipation (VCR)	keine	diätetische Modifikationen nötig	milde Laxantien nötig	manuelle Evakuation oder Klysma nötig	Ileus, > 96 h
Diarrhoe/Tag	keine	<4	4-6	parenterale Hydratation	hämodyn. Kollaps
Allergie (Urtikaria ist extra klassifiziert)	keine	vorübergehender Ausschlag, Schüttelfrost und Fieber < 38°C	Urtikaria, Schüttelfrost, Fieber > 38°C, leichter Bronchospasmus	schwerer Bronchospasmus, Ödeme, parenterale Medikation	Anaphylaxie
Kopf- und Gliederschmerzen	keine	milde Schmerzen	moderate Schmerzen, tägl. Aktiv. nicht beeintr.	starke Schmerzen, tägl. Aktivität beeintr.	erhebliche Beeinträchtigung
Sensorische Neurotoxizität	keine	milde Parästhesien, Verlust tiefer Sehnenreflexe	moderate Parästhesien, objektiver sensorischer Verlust	schwerer objektiver sensorischer Verlust mit Funktionsstörung	permanenter Sensibilitätsverlust mit Funktionsstörung
Motorische Neurotoxizität	keine	nur subjektive Schwäche	milde objektive Schwäche	objektive Schwäche mit Funktionsstörung	Paralyse
zentrale Neurotoxizität	keine	vorübergehende Lethargie	Somnolenz <50% der Zeit, mäßige Desorient.	Somnolenz >50% der Zeit, erheb. Desorient.	Koma, Krämpfe
Kardiotoxizität ECHO LV-SF	≥ 30%	≥ 25 u. < 30% EF↓ < 20% vom Ausgangswert	≥ 20 u. < 25% EF↓ < 20% vom Ausgangswert	≥ 15 u. < 20% milde CHF, therapeut. kompensiert	<15% schwere/ refraktäre CHF
Creatinin	Altersnorm	> N - 1.5 x N	> 1.5 - 3.0 x N	> 3 - 6.0 x N	> 6.0 x N
Proteinurie [g/l]	keine	< 3	3 - 10.0	> 10.0	Nephrot. Syndrom
Hämaturie	keine	mikroskopisch	makroskopisch ohne Koagel	makroskopisch mit Koagel	Transfusion erforderlich
Creatinin-Clearance [ml/Min./1.73m²]	≥ 90	60 - 89	40 - 59	20 - 39	≤ 19
Sonstiges: Transaminasenanstieg Hauterscheinungen, o.ä					

Anlage 1 – Toxizitätsbogen aus der Studie GPOH-HD 2002 mit Genehmigung der Autoren entnommen

Dargestellt ist ein Teil des Toxizitätsbogens der Studie GPOH-HD 2002. Dabei wurden die jeweiligen maximalen Toxizitäten im Verlauf eines Therapiezyklus vermerkt. Dieser Bogen beruht auf dem Merkmalsverzeichnis der GPOH und den CTC des NCI v 2.0.

9 Thesen

1. Die Ergebnisse der Primärtherapie des Hodgkin Lymphoms im Kindes- und Jugendalter sind hervorragend.
2. Von den 639 Studien- und Beobachtungspatienten der GPOH-HD 2002 Studie entwickelten 57 Patienten bis zum 31.12.2009 ein Rezidiv oder Progress. Damit beträgt das 4-Jahres krankheitsfreie Überleben 90,2 Prozent und das 4-Jahres Gesamtüberleben 98,3 Prozent. Die Daten des Patientenkollektivs wurden retrospektiv hinsichtlich bestehender Risikofaktoren für ein Rezidiv, das Behandlungsregime im Rezidiv und die Ergebnisse der Rezidivbehandlung ausgewertet. Zusätzlich wurde die Aussagekraft der Positronen-Emissions-Tomographie vor Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation bewertet.
3. Als signifikante Risikofaktoren stellen sich ein initial ausgedehntes Stadium (Therapiegruppe 3) und ein extranodaler (E-)Befall dar. Zusätzlich ergeben sich im 4-Jahres krankheitsfreien Überleben für das Auftreten einer B-Symptomatik signifikante Ergebnisse. In der multivariaten Analyse konnten keine signifikanten Zusammenhänge dargestellt werden. Im Vergleich zu Vorgängerstudien stellten sich das männliche Geschlecht, das Stadium IV und der histologische Subtyp Noduläre Sklerose – Bennett 2 nicht mehr als Risikofaktoren dar.
4. Patienten mit einem Rezidiv nach Primärtherapie eines Hodgkin Lymphoms im Kindes- und Jugendalter können mit guten Ergebnissen therapiert werden. Es ergibt sich für die primären Therapiegruppen 1-3 ein 3-Jahres progressionsfreies Überleben von 67,6 Prozent und ein 3-Jahres Gesamtüberleben von 79,6 Prozent nach Beginn der Rezidivtherapie.
5. Der Zeitpunkt des Rezidivs stellt für das Ergebnis den wichtigsten prognostischen Faktor dar. Das 3-Jahres Progressionsfreie Überleben sowie 3-Jahres Gesamtüberleben nach Beginn der Rezidivbehandlung ist in der Gruppe der Progresse signifikant schlechter im Vergleich zur Gruppe der Spät- und Frührezidive. Patienten mit einem Spätrezidiv erreichen in der bisherigen Nachbeobachtungszeit ein 100-prozentiges Überleben.
6. Die Behandlung im ersten Rezidiv sollte abgestuft unter Berücksichtigung des Rezidivzeitpunktes und der Primärtherapie erfolgen.
7. Eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation wurde häufiger als früher in der Behandlung des ersten Rezidivs durchgeführt. 68 Prozent der Patienten der primären Therapiegruppe 1-3 erhielten diese Therapieoption in der Behandlung des ersten Rezidivs.

8. Primär progrediente Verläufe erreichen die schlechtesten Ergebnisse. Deshalb sollten diese Patienten frühzeitig identifiziert werden und eine intensivierete Therapie erhalten.
9. Die Rezidivchemotherapie wurde durch die Patienten gut toleriert.
10. Patienten mit einer stark positiven Positronen-Emissions-Tomographie im early response assessment (nach zwei Kursen Rezidivchemotherapie) haben ein signifikant schlechteres 3-Jahres Progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben nach Hochdosischemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation als Patienten mit einer negativen oder schwach positiven Positronen-Emissions-Tomographie zum gleichen Zeitpunkt. Eine Therapieoptimierung für diese Patientengruppe ist notwendig.

Tabellarischer Lebenslauf

Name: Clauß
Vorname: Daniel
Geburtsdatum: 17.04.1974
Geburtsort: Leipzig
Staatsangehörigkeit: deutsch
wohnhaft: 04159 Leipzig
Reuningstraße 1
Religion: evangelisch-lutherisch
Familienstand: verheiratet, zwei Kinder
Schule:
1980 – 1990 Polytechnische Oberschule, Abschluss 10. Klasse
1990 – 1992 Erweiterte Oberschule, Abschluss Abitur
Studium:
10 / 1992 – 05 / 1999 Studium der Humanmedizin, Universität Leipzig
Beruflicher Werdegang:
06 / 1999 – 11 / 2000 Arzt im Praktikum – Fachgebiet Kinder- und
Jugendpsychiatrie und -psychotherapie in der Klinik für
Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der
Parkkrankenhaus Leipzig-Südost GmbH
einschließlich Zivildienst im Rahmen der Tätigkeit als Arzt
im Praktikum
12 / 2000 Approbation als Arzt
12 / 2000 – 06 / 2005 Arzt in Weiterbildung zum Facharzt für Kinder- und
Jugendpsychiatrie und -psychotherapie in der Klinik für
Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie der Parkkrankenhaus Leipzig-Südost
GmbH
davon 04 / 2004 – 06 / 2005 Elternzeit
12 / 2004 – 05 / 2006 Arzt (Teilzeit), Universitätsklinikum Leipzig AöR,
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und
Jugendliche, Abt. für Pädiatrische Onkologie,
Hämostaseologie und Hämatologie
06 / 2006 – lfd. Arzt, Universitätsklinikum Halle (Saale),
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und
Jugendmedizin
01 / 2008 Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie / -
psychotherapie

Leipzig, den 14.05.2010

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig, ohne unzulässige Hilfe und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Leipzig, den 14.05.2010

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, keine früheren Promotionsversuche unternommen zu haben.

Leipzig, den 14.05.2010

Danksagung

Frau PD Dr. med. Christine Mauz-Körholz danke ich recht herzlich für die Ermöglichung der Promotion, die konstruktive Zusammenarbeit und die Anmerkungen bei der Durchsicht des Manuskriptes.

Herrn Prof. Dr. med. Dieter Körholz danke ich für die Möglichkeit, in der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin zu promovieren und für seine Hinweise und Anregungen zur Umsetzung der Arbeit.

Herrn PD Dr. rer. nat. Andreas Wienke aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg danke ich für die statistische Beratung.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Personen – besonders meiner Familie – bedanken, die zum Gelingen der Arbeit durch ihren Rat oder ihre moralische Unterstützung beigetragen haben.