

Hodgkin-Lymphom

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

1. Krankheitsbezeichnung, Definition, Epidemiologie

Hodgkin-Lymphom

(frühere Bezeichnungen/Synonyma: Morbus Hodgkin, Hodgkin-Krankheit, Lymphogranulomatose; engl.: Hodgkin's disease: HD, Hodgkin's/Hodgkin lymphoma: HL). Der Name geht auf den englischen Arzt Sir Thomas Hodgkin (1798 - 1866) zurück.

Hodgkin-Lymphome (HL) sind vorwiegend das lymphatische Gewebe betreffende, pauzelluläre, zu den malignen Lymphomen zählende Tumoren unbekannter Ätiologie. Histologisch sind sie durch den Nachweis einkerniger Hodgkin-Zellen und/oder mehrkerniger Reed-Sternberg-Zellen (H&RS-Zellen) in einem dichten reaktiven, entzündlich-granulomatösen Begleitinfiltrat charakterisiert. Der Anteil der H&RS-Zellen macht lediglich etwa 1% der Gesamtzellen aus.

Mit einem Anstieg der Inzidenz im Kindes- und Jugendalter (selten treten diese Lymphome vor dem 3. Lebensjahr auf) liegt ein erster Altersgipfel zwischen 20 und 30 Jahren, ein zweiter jenseits des 70. Lebensjahres. In Deutschland erkrankten pro Jahr etwa 150 Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr an einem Hodgkin-Lymphom. In der Altersgruppe zwischen 15 und 20 Jahren zählen diese Lymphome zu den häufigsten Tumoren. Der Altersmedian der Patienten unter 15 Jahre liegt nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) in Mainz bei knapp 13 Jahren. Hodgkin-Lymphome machen ca. 6% der malignen Tumoren bei Kindern aus (Inzidenz: 0,6/100.000 pro Jahr) und sind damit etwa genauso häufig wie Non-Hodgkin-Lymphome vertreten.¹ In Deutschland erkrankten 2006 etwa 2000 Erwachsene an einem Hodgkin-Lymphom, die Inzidenz liegt bei 2-3/100.000 pro Jahr.² Insgesamt besteht eine männliche Prädisposition von Hodgkin-Lymphomen im Kindes- und Jugendalter von ca. 1,5:1 allerdings mit Unterschieden in den histologischen Subtypen.¹

Weltweit liegen geographische und soziokulturelle Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz vor (häufiger in Mittel- und Südamerika, selten in Japan). Eine Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus ist seit langem bekannt, ein gehäuftes Vorkommen bei Kindern mit angeborenen oder erworbenen Immundefektsyndromen, z.B. Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar-Syndrom) und Wiskott-Aldrich-Syndrom ist beschrieben. Familiäre Häufungen kommen selten vor.

2. Klassifikation und Stadieneinteilung

Histologische Klassifikation:

Nach der 2008 publizierten und 2017 überarbeiteten gültigen WHO-Klassifikation^{3,4} werden Hodgkin-Lymphome morphologisch und immunhistochemisch in „klassische Hodgkin-Lymphome“ (cHL) einerseits und das „nodulär Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom“ (NLPHL) andererseits unterteilt. Die klassischen Hodgkin-Lymphome werden entsprechend der Ann-Arbor-Klassifikation in vier Subtypen unterteilt, wohingegen NLPHL (ca.10% der Fälle) mittlerweile als eigene Entität maligner B-Zell-Neoplasien gewertet und nicht mehr zu den klassischen Hodgkin-Lymphomen gerechnet werden. NLPHL werden bei Kindern (EuroNet-PHL-LP1 bzw. Register) und Erwachsenen nach einem separaten Therapieprotokoll behandelt, das der besonderen Biologie dieser Lymphomgruppe Rechnung trägt und eine geringere Therapieintensität aufweist.

Untergruppen der klassischen HL (cHL)

Lymphozytenreicher Typ (LR = lymphocyte rich, bzw. LRCHL)

Nodulär sklerosierender Typ (NS = nodular sclerosis, bzw. NSHL; Geschlechtsverhältnis nahezu ausgeglichen); eine zusätzliche Unterteilung nach Bennett in die Malignitätsgrade 1 und 2 kann vorgenommen werden.⁵, hat aber inzwischen an Bedeutung verloren.

Mischtyp (MC = mixed cellularity, bzw. MCHL; eher männliche Prädominanz)

Lymphozytenarmer Typ (LD = lymphocyte depletion, bzw. LDHL).

Am häufigsten kommt in Westeuropa und Nordamerika beim cHL der nodulär sklerosierende Subtyp vor, gefolgt vom Mischtyp, wohingegen die beiden anderen Formen nur eine Minderzahl der Fälle im Kindes- und Jugendalter ausmachen.

Wesentlich für die Unterscheidung des NLPHL vom cHL ist der unterschiedliche Immunphänotyp der Tumorzellen (cHL: CD30+, oft auch CD15+, seltener CD20+. NLPHL: immer CD20+, oft auch CD79a+ andere B-Zellmarker, selten CD30+).

Zahlreiche immunologische, zytogenetische und molekularpathologische Untersuchungen an mikrodisssezierten H&RS-Zellen haben mittlerweile ergeben, dass die Tumorzellen monoklonaler Natur sind und von B-Zellen verschiedener Reifungsstufen abstammen. Zunehmend gibt es außerdem Hinweise dafür, dass es sich bei den umgebendem Begleitinfiltrat nicht nur um inaktive „Bystander“-Zellen handelt, sondern es enge immunologische Verzahnungen und Interaktionen auf zellulärer Ebene mit den H&RS-Zellen gibt.⁶⁻⁹

Stadieneinteilung:

Die Ausbreitungsstadien des Hodgkin-Lymphoms wurden modifiziert nach der durch die Cotswold-Klassifikation und die UICC aktualisierten Ann-Arbor-Klassifikation.¹⁰

- I** Befall einer einzelnen Lymphknotenregion (I) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks (IE).
- II** Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks und seines (seiner) regionären Lymphknoten mit oder ohne Befall anderer Lymphknotenregionen auf der gleichen Zwerchfellseite (IIE).
- III** Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), gegebenenfalls zusätzlich lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs oder Bezirks (IIIE) oder gleichzeitiger Befall der Milz (IIIS) oder gleichzeitiger Befall von beiden (IIIE+S)
- IV** Disseminierter (multifokaler) Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne gleichzeitigen Lymphknotenbefall; oder isolierter Befall eines extralymphatischen Organs mit Befall nichtregionärer Lymphknoten

Als E-Läsion gilt eine mit einem Lymphom zusammenhängende Infiltration extralymphatischer Strukturen dar (z.B. Perikard, Pleura).

Die Stadien werden zusätzlich durch das Vorhandensein klinisch systemischer Manifestationen in A- und B-Kategorien erweitert:

A: Fehlen definierter Allgemeinsymptome

B: Folgende definierte Allgemeinsymptome:

Unerklärlicher Gewichtsverlust von mehr als 10 % in den letzten sechs Monaten und/oder
Unerklärtes persistierendes oder rekurrendes Fieber mit Temperaturen über 38°C
und/oder

Starker Nachtschweiß („drenching night sweats“)

3. Leitsymptome

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (etwa 90%) manifestieren sich Hodgkin-Lymphome durch schmerzlose, über mehrere Wochen bis Monate bestehende, im Verlauf zunehmende Lymphknotenschwellungen, am häufigsten zervikal und mediastinal. Die Lymphknoten sind miteinander verbacken, bilden derbe Konglomerate und können die Nachbarstrukturen in ihrer Funktion beeinträchtigen. Lymphknoten mit einer Größe <1 cm gelten gemeinhin als unauffällig, diejenigen mit einer Größe von 1 – 2 cm bei PET-Positivität und die >2 cm unabhängig vom PET-Ergebnis als vermutlich befallen. Die jeweilige Lokalisation der Lymphknoten ist mit zu berücksichtigen. Supraclaviculär vergrößerte Lymphknoten gelten generell als malignitätsverdächtig (Drainage des Mediastinums). Ein chronischer Husten oder Luftnot können Ausdruck einer Kompression von Trachea, Bronchien oder großen Gefäßen (obere Einflusstauung) darstellen. Demgegenüber sind Milz und Leber seltener vergrößert. Bei Hepatosplenomegalie und Lymphomen im Bauchraum kann es zu unspezifischen abdominellen Symptomen kommen. Beteiligungen extranodaler Strukturen können zu Tumoren, Ergüssen, Schmerzen oder Funktionseinschränkungen verschiedener Organe und Gewebe führen. Daneben können neben B-Symptomen, die etwa bei einem Drittel der Patienten vorliegen, unspezifische Symptome wie ein allgemeines Krankheitsgefühl, Mattigkeit, Juckreiz, Blässe und Schmerzen auftreten. Ein Skelettbefall kann Knochenschmerzen hervorrufen. Paraneoplastische Syndrome bei HL kommen im Kindesalter selten vor und können sich als Autoimmunphänomene wie nephrotisches Syndrom, hämolytische Anämie, Polymyositis, paraneoplastische zerebelläre Degeneration oder eine Immunthrombozytopenie manifestieren.

4. Diagnostik

4.1 Verfahren zur Diagnose (*initiale histologische Diagnostik*)

Die Diagnose HL wird histopathologisch durch die Extirpation eines repräsentativen und möglichst kompletten Lymphknotens (Vermeidung einer Lymphfistel) bzw. Biopsie befallenen Gewebes mit anschließender immunhistochemischer Untersuchung gestellt. Die Gewinnung von ausreichend Frischmaterial für weitergehende Untersuchungen ist wünschenswert. Eine Feinnadelbiopsie mit Aspiration und Anfertigung von Ausstrichen (Zytologie) reicht nicht aus und ist als obsolet anzusehen („sampling error“/Probensammelfehler durch unzureichendes Material, pauzellulärer Tumor, nur partielle Lymphknoteninfiltration, häufig Fibrose bei Mediastinaltumoren, nur eingeschränkte Möglichkeit immunhistochemischer Untersuchungen an zytologischen Präparaten). Auch bei ausreichend großen Stanzbiopsien, die immunhistochemisch untersucht werden können, besteht das Risiko eines Probensammelfehlers. Bei ausgedehnten Mediastinaltumoren mit begleitendem Pleura- und/oder Perikarderguss und der Gefahr lebensbedrohlicher Atemstörungen sollte die Lymphknotenbiopsie eventuell in Lokalanästhesie oder erst nach einer Vorbehandlung mit Corticosteroiden und Stabilisierung des Patienten erfolgen (cave: Tumor-Lyse-Syndrom).

Die Untersuchung des entnommenen Gewebes erfolgt histologisch, immunhistochemisch sowie, wenn möglich, molekulargenetisch zur Abgrenzung von Non-Hodgkin-Lymphomen, speziell T-Zellreichen B-Zell Lymphomen, großzellig anaplastischen Lymphomen und primär mediastinalen großzelligen B-NHL aber auch Hodgkin-ähnlichen reaktiven Lymphadenopathien.

Die Bestätigung der initialen histologischen Diagnose und Subtypisierung durch Referenzpathologen ist grundsätzlich zu empfehlen und für den Einschluss von Patienten in Therapieoptimierungsstudien erforderlich.

4.2 Verfahren zum prätherapeutischen Staging

Notwendige Verfahren:

- Sorgfältige **Dokumentation** aller tastbaren peripheren Lymphknoten hinsichtlich genauer Lokalisation und Größe (Angabe in cm) sowie Leber- und Milzgröße. Eine prätherapeutische HNO-ärztliche Untersuchung (Waldeyer'scher Rachenring!) ist anzuraten, eine klinische Mituntersuchung bereits initial durch Strahlentherapeuten ist wünschenswert.
- **Sonographie** aller peripher zugänglichen Lymphknotenregionen (v.a. Halsregion, Supraklavikulargruben, Axillae, Leistenregion), des oberen, vorderen Mediastinums und des Abdomens (Leber und Milz!, paraaortale, iliakale Lymphknoten, Ergüsse).
- **Röntgenuntersuchung des Thorax p.a.** (nicht obligat, aber die schnellste Möglichkeit zum Nachweis eines Mediastinaltumors)
- **Positronen-Emissions-Tomographie** mit 2-[F-18]Fluoro-2-desoxy-D-Glukose (FDG-PET) in Kombination mit **Computertomographie (CT)** oder **Magnetresonanztomographie (MRT)** in diagnostischer Qualität ist inzwischen der wesentliche Bestandteil der initialen Stagingdiagnostik und Basis für die frühe Responsebeurteilung der Therapie nach zwei Kursen Chemotherapie („early response assessment“; ERA) und am Ende der Chemotherapie („late response assessment“; LRA) bei im ERA noch PET-positiven Patienten geworden.^{11,12} Für Details wird auf das aktuell gültige Studienprotokoll verwiesen.
- Zur Erfassung von **Lungenmetastasen** sollen auch bei mit FDG-PET kombinierter CT-Untersuchung diagnostisch ausreichend enge Schichten akquiriert und rekonstruiert werden. Eine empfehlenswerte rekonstruktionsbreite der originär im Submillimeterbereich akquirierten Schichten liegt bei 1 mm.¹³ Zusätzlich werden MIP-Rekonstruktionen und Dick-schicht-MPR empfohlen. Bei im Falle der Verwendung einer PET-MRT muss daher bei unzureichender diagnostischen Darstellung der Lungen zusätzlich eine CT-Thoraxuntersuchung angeschlossen werden.
- **MRT** von Hals, Thorax (E-Befall, Tumolvolumen) Abdomen und Becken auch als Basis für eine eventuelle Strahlentherapieplanung und eine Responsebeurteilung nach Therapie. Die Abdomenuntersuchung muss unter Verwendung dynamischer T1-gewichteter Kontrastmittelsequenzen durchgeführt werden, um einen Befall parenchymatöser Organe sicher bestätigen oder ausschließen zu können.

- Eine zusätzliche **Ganzkörperskelettszintigraphie** zum Nachweis eines Knochenbefalls ist nur in Einzelfällen bei zweifelhaften Befunden und ausschließlicher Verwendung einer MRT bzw. PET-MRT zu erwägen.
- **EKG, Echokardiografie**
- Lungenfunktion
- EEG (optional)
- **Laborchemie:** Blutbild, Elektrolyte, Gesamteiweiß, Albumin, BSG (!), ALAT (GPT), ASAT (GOT), GGT, AP, LDH, Kreatinin, Harnsäure, Serumelektrophorese, Gerinnung, Blutgruppe.
- **Serologie:** Viren (EBV, CMV, HSV, VZV, HIV, Hepatitis A, B und C), Toxoplasmose.
- **Endokrinologischer Status** (u.a. Gonadotropine, Schilddrüsenwerte, geschlechtsbezogen Östradiol/Testosteron, Anti-Müller Hormon/Inhibin B), Schwangerschaftstest.
- **Einleitung moderner fertilitätserhaltender Maßnahmen vor Beginn der Chemotherapie** (Kryokonserven von Spermien bei Jungen, Ovarentnahme bei Mädchen), in der Regel vor Beginn der Chemotherapie durchführbar.

4.3 Erweiterte histopathologische Diagnostik

- Auf die bis vor einigen Jahren noch obligat durchgeführten Knochenmarkstanzbiopsien (ab Stadium >II A) kann durch die hohe Treffsicherheit der funktionellen Bildgebung (FDG-PET) verzichtet werden.^{14,15}
- Eine Splenektomie ist obsolet. Eine diagnostische Laparoskopie zur Histologiegewinnung bei in der Bildgebung malignitätsverdächtigen Lymphknoten ist nur dann indiziert, wenn keine zugänglichen peripheren Lymphknoten vorliegen.
- Da heutzutage in fast allen Fällen die Entscheidung, ob ein Lymphombefall vorliegt, mit bildgebenden Verfahren möglich ist, wird auf eine erweiterte chirurgische Diagnostik verzichtet, auch um eine Verzögerung des Therapiebeginns zu vermeiden. In zweifelhaften Fällen ist die Absprache mit der Studienleitung dringend zu empfehlen.

5. Therapie

5.1 Rationale (Prinzipien)

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit HL in Deutschland erfolgt seit 1978 in konsekutiven, multizentrischen, prospektiven Therapieoptimierungsstudien, zunächst unter dem Dach der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie/Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung (GPO/DAL), später in der deutsch-Österreichischen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und seit 2007 multinational in der der EuroNet-PHL (European Network for Pediatric Hodgkin Lymphoma)-Studiengruppe.¹⁶⁻²⁰

International hat sich bei Kindern und Jugendlichen seit der Etablierung von standardisierten Therapiekonzepten in den verschiedenen internationalen Studiengruppen eine risikoadaptierte kombinierte Behandlungsstrategie (lokalisierte, intermediäre und fortgeschrittene Stadien) mit Chemotherapie und niedrig dosierter Bestrahlung der befallenen Regionen durchgesetzt.¹⁸⁻²⁹

Die mit diesem Therapieansatz erzielten Heilungsraten von über 90% sind die Basis für weitere Bemühungen aller Studiengruppen geworden, eine möglichst weitgehende Reduktion der Therapieintensität, insbesondere der Strahlentherapie mit dem Ziel der Minimierung akuter therapiebedingter Komplikationen und chronischer Behandlungsfolgen (Kardiologie, Nephrologie, Endokrinologie und Sekundärmalignome) zu erreichen.

Zunehmend erfolgen bei Kindern und Jugendlichen, wie auch bei den internistischen Kollegen, Bestrebungen auf internationaler Ebene zu einer Harmonisierung der Diagnostik und Therapie zu kommen, um eine einheitliche Risikostratifizierung zu erreichen und verschiedene Studienpopulationen miteinander vergleichen zu können.^{29,30} Basierend auf Zwischenauswertungen der EuroNet-PHL-C1 Therapiestudie (EudraCT-Nr. 2006-000995-33) und als Folge der Harmonisierungsbestrebungen werden für die aktuelle pädiatrische Therapieoptimierungsstudie EuroNet-PHL-C2 (EudraCT-Nr. 2012-004053-88) zum einen eine erhöhte BSG und das Vorhandensein eines Mediastinaltumors (>200 ml) als neue Risikofaktoren mit herangezogen, die Risikostratifizierung neu definiert und die Einteilung in die bisherigen Therapiegruppen (TG) jetzt durch Therapielevel (TL) ersetzt.

5.2 Chemotherapie

International werden die über viele Jahre primär in den USA eingesetzte Chemotherapie-Kombination MOPP (Mustargen, Oncovin = Vincristin, Procarbazin, Prednison) aufgrund erhöhter Raten sekundärer Malignome und Sterilität bei Jungen bei Kindern und Erwachsenen ersetzt. Bleomycin-haltige Chemotherapiekombinationen werden bei erhöhtem Risiko für pulmonale Funktionsstörungen in Kombination mit Anthrazyklinen in zahlreichen Ländern nicht mehr eingesetzt. Auf anthrazyklininduzierte Kardiomyopathien muss geachtet werden.

In den GPOH-Studien haben in der Primärtherapie OPPA (Oncovin (=Vincristin), Procarbazin, Prednison und Adriamycin), OEPA (Etoposid anstelle von Procarbazin) und COPP (Cyclophosphamid, Oncovin, Procarbazin und Prednison) eine hohe Wirksamkeit gezeigt.^{18,19} In der Nachfolgestudie GPOH HD-2002 mit COPDAC statt COPP (Ersatz des gonadotoxischen Procarbazins durch Dacarbazin) konnten die hohen Heilungsraten beibehalten werden bei Reduktion der therapieassoziierten Fertilitätsstörungen.²⁰ Mit diesen Chemotherapiekombinationen liessen sich auch im Vergleich mit anderen Therapieregimen besonders hohe Langzeitüberlebensraten bei relativ geringen Spätfolgen erzielen.

Seit Beginn systematischer Therapieprotokolle bei Kindern und Jugendlichen mit cHL in Deutschland werden die Patienten risikostratifiziert nach lokalisierten Stadien (2 Zyklen), intermediären Stadien (4 Zyklen) und fortgeschrittenen Stadien (6 Zyklen) behandelt.

In der erstmals multinational europaweit durchgeführten, inzwischen beendeten, aber noch nicht publizierten europäischen EuroNet-PHL-C1 Studie zur Behandlung von cHL erhielten alle Jungen und Mädchen initial 2 Zyklen OEPA mit intensivierter Etoposiddosis. Patienten mit intermediären (TG 2) oder fortgeschrittenen (TG 3) Stadien erhielten randomisiert COPP versus COPDAC (Dacarbazin statt Procarbazin) mit der Frage, ob bei gleicher Effektivität der Regime die Rate gonadotoxischer Langzeitfolgen (z.B. hypergonatotroper Hypogonadismus) reduziert werden kann. In der Vorläuferstudie GPOH HD-2002 konnte gezeigt werden, dass Jungen mit intermediären und fortgeschrittenen Stadien mit der Kombination OEPA-COPDAC eine nahezu identische Prognose wie Mädchen aufwiesen, die mit OPPA-COPP behandelt wurden.²⁰ Erstmals wurden in einer großen pädiatrischen Hodgkin-Therapiestudie, der EuroNet-PHL-C1-Therapiestudie PET-Untersuchungen initial zur Stadienevaluation und Beurteilung des Therapieansprechens nach 2 Zyklen Chemotherapie prospektiv und standardisiert bei allen pädiatrischen Patienten eingesetzt. Nur bei Patienten mit einem guten Therapieansprechen („adequate response“), d.h. in morphologischer und metabolischer Remission

wurde auf eine Strahlentherapie verzichtet. Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen („inadequate response“) wurden niedrig dosiert im Bereich der initial betroffenen Regionen („involved field“) bestrahlt (für Details siehe entsprechende Abschnitte im Studienprotokoll).

Ziel der aktuellen Therapieoptimierungsstudie EuroNet-PHL-C2 ist zum einen eine weitere Reduktion der Bestrahlung bei Beibehaltung der Heilungsraten, zum anderen eine randomisiert geprüfte Intensivierung der Chemotherapie für Patienten der intermediären und fortgeschrittenen Stadien. Das Therapieansprechen nach 2 Zyklen Chemotherapie (ERA) wird nur noch mittels PET-kombinierter Verfahren beurteilt.

5.3 Strahlentherapie

Seit der ersten Therapiestudie HD-78 wurden die Strahlendosis von 36 – 40 Gy auf 20 Gy reduziert und die Strahlenfelder von „extended field“ auf „involved field“ und „involved node“ verkleinert bzw. auf eine Bestrahlung komplett verzichtet. In der Therapiestudie GPOH HD-95 wurde bei Patienten in kompletter morphologischer Remission mittels CT und/oder MRT nach Chemotherapie ganz auf eine Bestrahlung verzichtet. Patienten mit Restgewebe nach Chemotherapie erhielten 20 Gy auf die gesamten, primär befallenen Lymphknotenregionen mit einer Aufsättigung auf bis auf 35 Gy bei einem Restbulk.¹⁹ Bei Patienten mit lokalisierten Stadien (TG 1) hatte der Verzicht auf eine Bestrahlung keine prognostische Bedeutung. Durch die Einführung der PET-CT in der EuroNet-PHL-C1 Therapiestudie wurde die Indikation zur Strahlentherapie in Abhängigkeit sowohl vom morphologischen als auch funktionellen Therapieansprechen gestellt. Nur Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen („inadequate response“: morphologisch partielles Ansprechen und PET-Positivität) nach zwei Zyklen Chemotherapie (sog. „early response assessment“) erhielten eine Bestrahlung der initial betroffener Lokalisationen mit 19,8 Gy in elf Fraktionen. Ein Boost von 10 Gy wurde bei größeren Resttumoren appliziert. Die Techniken der Strahlentherapie haben sich über die Jahre von einer zweidimensionalen Bestrahlung über opponierende Bestrahlungsfelder zu einer CT-basierten, 3D-geplanten Bestrahlung weiter entwickelt. Die Dosisapplikation erfolgt in konformaler Technik über mehrere Felder und berücksichtigt die Toleranzdosen von Risikoorganen wie Lunge, Brustdrüsengewebe, Leber, Nieren und Ovarien.

In der aktuell laufenden Therapiestudie EuroNet-PHL C2 wird das PET-CT/PET-MRT nicht nur bei Diagnosestellung und nach zwei Zyklen Chemotherapie, sondern auch bei Therapieende eingesetzt. Patienten der intermediären und fortgeschrittenen Therapielevel werden hinsichtlich ihrer Chemotherapie randomisiert. Außerdem wurden entsprechend der aktuellen Lugano-Klassifikation die Kriterien zur Definition der PET-Positivität anhand der sog. Deauville-Kriterien (1 – 5) angepasst. Deauville-Grade 1 – 3 werden als komplettes metabolisches Ansprechen gewertet. Zur Verbesserung der Standardisierung wurde ein quantitatives semiautomatisches Verfahren zur Erhebung des Deauville-Scores etabliert, sog. qPET-Methode.³¹ Patienten im Standardarm erhalten bei PET-Positivität nach zwei Chemotherapiezyklen (ERA) eine Bestrahlung der initialen Befallsareale („involved field“). PET-positive Lymphknoten bei Therapieende (LRA) werden mit einem lokalen Boost von 10 Gy aufgesättigt. Patienten in dem Arm mit intensivierter Chemotherapie erhalten eine Bestrahlung lediglich der bei Therapieende PET-positiven Lymphknoten unter Aussparung des übrigen Gewebes („involved node“). Es ist davon auszugehen, dass auf den PET-Beurteilungen während und nach der Chemotherapie nochmals weniger Kinder als bisher bestrahlt werden müssen. Der Goldstandard der zu bestrahlenden Patienten mit HL ist eine Radiotherapie im 3D-Technik je nach Befallsmuster als konformale Therapie, intensitätsmodulierte (IMRT) oder volumenmodulierte (VMRT) Bestrahlung. Ziel aller Techniken ist die optimale Abdeckung der Zielvolumina bei maximaler Schonung der Risikoorgane. Der Einsatz von Protonen in der Strahlentherapie wird bezüglich seiner Vor- und Nachteile evaluiert werden.³²

5.4 Therapieschema und Prognose

Im Rahmen der DAL/GPO(H)-HD-Studien wurden seit 1982 Überlebensraten um 95% erreicht. Schon in den beiden Studien DAL-HD-82 und DAL-HD-85 betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 13 bzw. zehn Jahren in den Stadien I und IIA 100 bzw. 98%, in den Stadien IIB und IIIA 96% bzw. 95% und in den Stadien IIIB und IV 84% bzw. 100%. Auch in den pädiatrischen Folgestudien der DAL bzw. GPOH wurden trotz weiterer Reduktion der Therapie im internationalen Vergleich beachtenswerte, hervorragende Ergebnisse erzielt.³³ Diese Ergebnisse wurden in den Folgestudien mit zunehmender Patientenzahl und dem Ziel

das Therapieansprechen und die Heilungschancen zu verbessern bei gleichzeitiger Reduktion therapieassoziierter Spätfolgen beibehalten bzw. gesteigert.^{18,19}

In Absprache zwischen den internistischen und pädiatrischen Fachgruppen sollte für alle Patienten <18 Jahre bei Diagnosestellung die Therapie nach der multizentrischen prospektiven EuroNet-PHL Therapiestudie für klassische Hodgkin-Lymphome erfolgen, wohingegen Patienten mit einem Alter von 18 oder mehr Jahren in den internistischen Therapiestudien der Deutschen Hodgkin-Lymphom Studiengruppe (DHSg) behandelt werden sollten. Ob die Gruppe der Jugendlichen und jungen Erwachsenen (AYA: adolescents and young adults) mit der Behandlung internistischer oder pädiatrischer Protokolle eine günstigere Prognose aufweist, wird von verschiedenen Studiengruppen untersucht.^{34,35} Auf die Entwicklung therapieassoziierter Spätfolgen ist in dieser Altersgruppe besonders zu achten.

5.5 Modifikation der Therapie

NLPHL:

Über viele Jahre wurden Patienten mit einem nodulär Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphom (nLPHL; früher noduläres Paragranulom) wie diejenigen mit klassischem HL behandelt. Dieses stellte bei den meisten Patienten vermutlich eine Übertherapie dar. Zur Reduktion therapiebedingter Spätfolgen wurden weitere Modifikationen der Chemo- und Strahlentherapie bei Kindern und Jugendlichen untersucht.^{36,37} In der ersten, inzwischen in Deutschland abgeschlossenen internationalen Therapiestudie EuroNet-PHL-LP1 zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit nLPHL (EudraCT-Nr. 2007-004092-19) wurden Patienten mit Stadium IA und kompletter Resektion im Anschluss nachbeobachtet, wohingegen diejenigen mit inkompletter Resektion im Stadium IA oder Stadium IIA mit einer milden Chemotherapie bestehend aus 3 Zyklen CVP (Cyclophosphamid, Vinblastin und Prednison) behandelt wurden. Basierend auf den Zwischenergebnissen dieser Therapiestudie werden folgende Therapieempfehlungen gegeben: Patienten im Stadium IA ohne komplette Resektion oder im Stadium IIA erhalten nach drei Zyklen CVP ein PET-CT/PET-MRT. Bei PET-Positivität wird die Therapie mit zwei Zyklen Chemotherapie wie bei klassischem HL kombiniert mit dem B-Zell Antikörper Rituximab. Patienten mit fortgeschrittenem nLPHL erhalten eine Chemotherapie wie bei klassischem HL (OEPA, COPDAC), da mit dieser Kombination gute Ergebnisse erzielt werden konnten.

5.6 Rezidivtherapie

Kinder und Jugendliche mit Hodgkin-Lymphom haben auch bei einem Rückfall oder Progress eine realistische Heilungschance mit einer risikoadaptierten standardisierten Rezidivtherapie aufbauend auf den Erfahrungen bisheriger abgeschlossener Therapiestudien unter Einschluss einer Hochdosistherapie und autologen Stammzelltransplantation.³⁸⁻⁴⁰ Für die Behandlung bei einem Rückfall stehen zahlreiche effektive Substanzen und Chemotherapieregimen zur Verfügung (z.B. Gemcitabine/Vinorelbin⁴¹, Dexamethason/Cytosin-Arabinosid/Cisplatin [DHAP]⁴², Ifosfamid/Gemcitabine/Vinorelbin/Prednisolon [IGEV]⁴³, Bendamustin⁴⁴) ohne, dass klare Vorzüge für eine der Kombinationen evident sind. Zu beachten ist das Risiko der Toxizität durch die vorangegangene Behandlung. Als wichtigste prognostische Faktoren haben sich der Zeitpunkt des Rezidivs und das Ansprechen auf die Rezidivtherapie herausgestellt. Die Prognose bei primär refraktären Patienten ist insgesamt ungünstig.⁴⁵

Die autologe Stammzelltransplantation nach Hochdosischemotherapie ist seit vielen Jahren ein erprobter und integraler Bestandteil der Rezidivtherapie erwachsener Patienten, die bei chemosensitiven Patienten Vorteile gegenüber der alleinigen Chemotherapie zeigt.⁴⁶ Als wesentliche Faktoren für den Verlauf nach autologer Stammzelltransplantation haben sich Rezidivzeitpunkt, Stadium und Ansprechen auf die Rezidivtherapie herausgestellt.^{47,48} Die Anzahl pädiatrischer transplantierte Patienten ist im Vergleich zu erwachsenen Patienten deutlich geringer.⁴⁹ Der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation wird vor dem Hintergrund neuer, vielversprechender und zunehmend eingesetzter Substanzen wie Brentuximab Vedotin⁵⁰, HDAC-⁵¹, mTOR-⁵² und Checkpoint-Inhibitoren⁵³ kontrovers diskutiert. Mittlerweile werden dosisreduzierte Konditionierungsregimen favorisiert.⁵⁴⁻⁵⁶ Die Dosisintensität scheint bei Kindern eine Bedeutung zu haben und wird auch bei adulten Patienten berücksichtigt.^{57,58} Die Behandlung rezidivierter oder refraktärer pädiatrischer und adoleszenter Hodgkin-Patienten sollte standardisiert in Therapieprotokollen erfolgen bzw. nach Experten-Empfehlungen.

5.7 Zukünftige Entwicklungen

Ein Fokus aktueller Forschungsvorhaben bei Hodgkin-Lymphomen besteht darin, die Bedeutung des zellulären Infiltrates zu entschlüsseln. Außerdem werden molekulare Analysen aus dem Blut etabliert („liquid biopsy“). Auch für Patienten mit Hodgkin-Lymphomen gibt es intensive Bestrebungen zielgerichtete Medikamente („targeted therapy“) zu entwickeln und zu etablieren. Ziel aller Studiengruppen ist dabei die Reduktion langfristiger therapieassoziierter Spätfolgen, hier insbesondere die Entwicklung von Sekundärmalignomen und kardialen Spätfolgen, was gerade bei pädiatrischen Patienten von Bedeutung ist.⁵⁹⁻⁶¹

Durch die Entwicklung von Brentuximab Vedotin (BV), einem mit einem Spindelzellgift fusionierten anti-CD30 Konjugat, das inzwischen vielfach erfolgreich bei der Therapie rezidivierter Patienten eingesetzt wurde, ergeben sich erste Einsätze in Kombination mit konventioneller Chemotherapie in der Primärbehandlung von Patienten mit cHL.^{62,63}

Auch bei pädiatrischen und adoleszenten Patienten werden Kombinationen aus Brentuximab Vedotin konventioneller Chemotherapie und Radiotherapie in Phase 2 bzw. 3 Studien erprobt (z.B. AEPA/CAPDac; NCT01920932 oder ABVE-PC versus BV plus AVE-PC; NCT02166463).

Der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab bei Patienten mit rezidivierten und refraktären Lymphomen hat ebenfalls erstaunliche Behandlungsergebnisse gezeigt.^{64,65} Zu beachten ist hierbei, dass diese Substanzen ein anderes Spektrum und Kinetik an Nebenwirkungen als konventionelle Chemotherapie zeigen.⁶⁶

6. Verlaufsdagnostik und Nachsorge

6.1 Kontrolluntersuchungen während der Behandlung (notwendige Verfahren)

Neben klinischen Untersuchungen haben sich Untersuchungen von Blutbild, BSG, LDH, ASAT, ALAT, Kreatinin, Elektrolyten im Serum und gegebenenfalls von weiteren Laborparametern zum Monitoring der Toxizität bewährt. Sonografie, MRT und CT je nach Befallsmuster dienen der Beurteilung des Therapieansprechens. Entscheidend für die Therapiestrati-

fizierung ist allerdings die FDG-PET/PET-CT (PET-MRT) zum „early response assessment“ nach 2 Chemotherapiezyklen. Die Kriterien zum Ansprechen maligner Lymphome (Lugano-Klassifikation für Hodgkin und Non-Hodgkin) unter Einbeziehung der Erkenntnisse aus der funktionellen Bildgebung (PET und PET-CT) wurden wiederholt angepasst und erneuert.^{67,68}

6.2 Untersuchungen nach Therapieende

Zum Rezidivmonitoring notwendige Verfahren:

Im ersten Jahr nach Therapieende werden klinische Untersuchung nach sechs Wochen und alle drei Monate empfohlen. Im Verlauf werden die Intervalle sukzessive auf 4 bzw. 6 Monate angehoben. Laborchemische Untersuchungen beinhalten Blutbild, Blutsenkung, Leber-, Nieren- und Schilddrüsenwerte sowie endokrinologische Parameter. Die Sonografie der Lymphknotenstationen sowie des Abdomens wird begleitend empfohlen. Der Einsatz der Schnittbildverfahren MRT oder CT und deren Häufigkeit richtet sich nach dem primären Befallsmuster und Therapieansprechen und liegt in der Verantwortung der betreuenden Ärzte.⁶⁹ Bei dringendem Rezidivverdacht ist auch ein PET-CT/PET-MRT empfehlenswert. Ein Rezidivverdacht auch bei PET-positiven Befunden ist immer erst histologisch endgültig gesichert. Ein PET-CT ohne eindeutigen Rezidivverdacht in der Nachsorge ist nicht gerechtfertigt, da dieses zu möglicherweise falsch diagnostizierten Rezidiven und damit zu einer erhöhten Anzahl von unnötigen operativen Eingriffen führt.

Spätfolgen und zur Diagnostik von unerwünschten Therapiefolgen notwendige Verfahren:

Aufgrund der exzellenten Prognose von HL im Kindes, wie auch Erwachsenenalter stellt die Reduktion therapieassoziiierter akuter Nebenwirkungen, aber noch viel mehr von Spätfolgen eine immer wichtigere Herausforderung dar. Die Entwicklung sekundärer Malignome gehört neben Infertilität und kardiovaskulären Erkrankungen⁷⁰ zu den gravierendsten Nebenwirkungen in der Therapie krebskranker Patienten und hängt entscheidend von den eingesetzten The-

rapiemodalitäten ab. Während chemotherapieinduzierte sekundäre Neoplasien meist innerhalb der ersten 10 Jahre nach Therapieende entstehen, weisen radiogen induzierte Tumoren eine längere Latenz auf und zeigen auch nach Jahrzehnten noch kein Plateau.^{59,71} Die kumulative Inzidenz aller Sekundärmalignome in den sieben Therapiestudien DAL-HD-78 bis GPOH-HD Intervall (~2500 Patienten) liegt nach 20 und 30 Jahren bei 7% bzw. 19%.⁵⁹ Während das Risiko für die Entstehung von hämatologischer Neoplasie und Schilddrüsenkarzinome isoliert gering ist, wurden vor allem Mammakarzinome und unterschiedlichste solide Tumoren (z.B. bronchialkarzinome, Ösophaguskarzinome) beobachtet.

Geachtet werden sollte bei Nachsorgeuntersuchungen insbesondere auf folgende Organsysteme:

- lokale Wachstumsstörungen in bestrahlten Regionen.
- Nach Behandlung mit Anthrazyklinen und/oder Bestrahlung des Herzens EKG und Echokardiogramm alle zwei bis drei Jahre
- nach Halsbestrahlung Schilddrüsen-Sonografie und –Hormondiagnostik einmal jährlich
- Lungenfunktionsprüfungen nach Lungenbestrahlung und/oder nach Bleomycinbehandlung
- Gonadotropine und Sexualhormondiagnostik bei Mädchen ab dem 15. Lebensjahr, bei Jungen spätestens im Alter von 18 Jahren.
- Mammakarzinom-Screening bei Frauen spätestens ab dem 25. Lebensjahr nach Bestrahlung der Infraklavikularregion, der Axillen, des Mediastinums oder der Lunge (MRT).
- Infektionen insbesondere nach Splenektomie (inzwischen nicht mehr durchgeführt)
- Knochennekrosen

Fatigue stellt ein zusätzliches, z.T. lang anhaltendes Phänomen nach der Behandlung von HL dar und ist Gegenstand zahlreicher Forschungsaktivitäten.^{72,73} Hierzu gehören auch die Entwicklung neurokognitiver Störungen erwachsener Überlebender mit HL, die im Kindesalter erkrankt waren.⁷⁴

Nicht nur die Diagnostik und die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin-Lymphom, sondern auch die Nachsorge sollte wegen der spezifischen psychosozialen und medizinischen Probleme in pädiatrisch-onkologischen Abteilungen erfolgen. Der zunehmende Aufbau gemeinsam von Pädiatern und Internisten geleiteter Nachsorgeeinrichtungen ist eine positive Entwicklung, die u.a. die Altersgruppe der Jugendlichen und jungen Erwachsenen speziell berücksichtigt. Darüber hinaus sollte eine radioonkologische (strahlentherapeutische) Nachsorgeuntersuchung einmal jährlich erfolgen. Auch nach Erreichen des Erwachsenenalters

sollten die betreuenden Ärzte und auch die Patienten über mögliche Spätfolgen und Sekundärmalignome informiert sein.