

Übersichten

Therapieergebnisse des Morbus Hodgkin in den Stadien I und II

W. Gaßmann², H. Pralle¹, H. Löffler² und M. Gluth-Stender³

¹ Abteilung Hämatologie-Onkologie, Medizinische Klinik der Justus Liebig-Universität, Gießen

² II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Christian Albrechts-Universität im Städtischen Krankenhaus, Kiel

³ Zentrum für Radiologie, Justus Liebig-Universität, Gießen

Treatment Results of Hodgkin's Disease, Stages I and II

Summary. The results obtained in the treatment of Hodgkin's disease, stages I and II, are discussed comparing survival data of the literature after various radiotherapy programs and after combined modality using additional chemotherapy. In stage IA 90 to 97% and in stage IIA 75 to 80% of patients are not prone to relapse after extended-field irradiation. In stage IIB 0 to 80% long-lasting remissions are reported after radiotherapy.

Additional chemotherapy improved relapse-free survival, but not overall survival in stages I and II. Subgroups are discussed which bear a high risk of relapsing disease (big mediastinal masses, E-lesions of the lungs, histological findings with lymphocyte depletion).

Key words: Hodgkin's disease – Treatment results – Prognostic factors

Zusammenfassung. Behandlungsergebnisse des Morbus Hodgkin der Stadien I und II werden durch Vergleich der Überlebensdaten der Literatur nach verschiedenen Strahlentherapieprogrammen und nach zusätzlicher Chemotherapie diskutiert.

Im Stadium IA bleiben 90–97% und im Stadium IIA 75–80% der Patienten nach ausgedehnter Strahlentherapie rezidivfrei. Für das Stadium IIB werden 0–80% langdauernde Remissionen nach alleiniger Strahlentherapie berichtet.

Zusätzliche Chemotherapie verbessert die Rezidiv-, aber nicht die Überlebenszahlen der Stadien I und II. Gruppen mit hohem Rezidivrisiko (große Mediastinaltumoren, E-Befall der Lunge und lymphozytenarme Histologie) werden dargestellt.

Schlüsselwörter: Morbus Hodgkin – Therapieergebnisse – Prognostische Faktoren

Therapie

Die Strahlentherapie des Morbus Hodgkin – 1902 erstmalig versucht [47] – erfolgte in den zitierten Studien fast ausschließlich mit der Großfeldtechnik mit 40 bis 44 Gy Herddosis in 4 bis 5 Wochen. Dabei wird das zentrale Lymphknotensystem der oberen und unteren Körperhälfte lückenlos und ohne Überschneidungen im Wechsel von ventral und dorsal bestrahlt. Zu schonende Organe werden durch individuell angepaßte Bleiplatten abgeschirmt.

Supradiaphragmal wird das sogenannte Mantelfeld [43] angewendet, das vom Mundboden bis zum Zwerchfell reicht und Hals, Supraclavikulargruben, Axillen und Mediastinum erfaßt. Abgeschirmt werden die Lungen, die Humerusköpfe und Teile des Herzens. Bei Bestrahlung von ventral wird zusätzlich der Kehlkopf, bei Bestrahlung von dorsal zusätzlich das zervikale Rückenmark abgeschirmt. Nach unterschiedlicher Strahlendosis wird darüber hinaus das thorakale Rückenmark ausgeblendet. Die infraclavikuläre Region wird nur von ventral bestrahlt.

Das zentrale infradiaphragmale Lymphknotensystem wird durch das nach seiner Form benannte „umgekehrte Y-Feld“ [44] bestrahlt. Es erfaßt die paraortalen, iliacaalen und inguinalen Lymphknoten, den Milzhilus und die Milz. Strahlendosis und Fraktionierung entsprechen dem Mantelfeld. Nieren, Leber, Harnblase, Uterus, Ovarien, Rektum und Rückenmark werden mit individuell angepaßten Bleiblöcken abgeschirmt.

Die durch diese Bestrahlungstechnik nicht erfaßten Lymphknoten sind bei Diagnosestellung selten befallen. Zusammengenommen waren Lymphknoten

distal der Axillen und Leisten, im Mesenterium und an anderen nicht in den Bestrahlungsfeldern liegenden Regionen bei Kaplan nur bei 15 von 285 Patienten *aller Stadien* bei Diagnosestellung befallen [27].

Ein Teil der Patienten erhielt eine zusätzliche Chemotherapie, entweder adjuvant [50] nach Bestrahlungsabschluß oder im Rahmen eines integrierten Konzeptes mit alternierendem Wechsel von Chemotherapie und Radiotherapie [22]. Mit wenigen Ausnahmen wurde dabei das sogenannte MOPP-Protokoll [9] angewendet.

Die angegebenen Zahlen sind in der Regel Überlebenskurven – also graphische Darstellungen – nach Kaplan und Meier [26] entnommen. Sie stellen „Hochrechnungen“ dar und sind mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Die Stadienangaben beziehen sich fast ausschließlich auf staging-laparotomierte Patienten.

Stadium I A

Im Stadium I ist eine, und im Stadium II sind mehrere Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfelles befallen. Musshoff [41] berichtete über 9% Rezidive im Stadium I A, das von 1964–1969 eine involved-field- oder extended-field-Bestrahlung und 1970–1971 eine Bestrahlung des Mantel- und paraortalen Feldes erhielt. Im St. Georgs-Hospital, Hamburg, lag die erreichte Rezidivfreiheit 7 Jahre nach Mantelfeldbestrahlung im Stadium I A bei 90% [3]. In der amerikanischen Literatur wurden mit Mantelfeld- und paraortaler Bestrahlung Rezidivfreiheiten von 97 [19] bis 100% [17] nach 4 beziehungsweise 6 Jahren angegeben. Unabhängig von den unterschiedlichen Rezidivzahlen lag die Überlebensrate in den zitierten Studien bei 100% nach 4–7 Jahren. Daraus ergeben sich die Folgerungen: 1. Eine adjuvante Chemotherapie oder eine Erhaltungstherapie ist nicht nötig. 2. Die Bestrahlung der iliacalen und inguinalen Lymphknoten ist nicht erforderlich. Die weitere Reduzierung der Strahlentherapie, insbesondere bei hochzervikalem Befall im Stadium I A muß noch in randomisierten Studien geprüft werden.

Stadium II A

Im Stadium II A wurde von Musshoff [41] bei unterschiedlich ausgedehnter Strahlentherapie (s. Stadium I A) eine Rezidivfreiheit von 49% nach 5 Jahren angegeben. Nach Mantelfeldbestrahlung lag der Anteil der rezidivfreien Patienten zwischen 35% und 85% nach 7 bis 10 Jahren [3, 11, 14, 20, 38]. Bessere Ergebnisse wurden nach zusätzlicher Bestrahlung der paraortalen Region erzielt, während die zusätzliche Bestrahlung der iliacalen Lymphknotenstationen die Behandlungs-

Tabelle 1. Behandlungsergebnisse in den Stadien I A und II A

Autoren	Rezidivfrei Überlebende in % nach /x Jahren	Überlebende in % nach /x Jahren	Pat.
Calavrezos [3]			
MNT I A + B	90/7	100/7	21
MNT II A	78/7	92/7	32
Timothy [58]			
MNT I A	100/5		17
MNT II A	70/7		19
Mintz [38]			
IF	63/5	92/5	15
EF	81/5	91/5	41
Hoppe [23]			
MNT + PA	90/3	100/3	27
IF + CT	90/3	100/3	29
Glatstein/Hoppe [14, 20]			
MNT	35/10	93/6	28
TN	80/10	93/6	34
Griffin [17]			
MNT + PA I A	100/4		11
MNT + PA II A	89/4	97/5	28
Hellmann [19]			
MNT + PA I A	97/6	100/6	38
MNT + PA II A	80/6	93/6	81
Rosenberg [50]			
RT	65/8	79/8	
RT + CT	89/8	96/8	88
Musshoff [41]			
RT + (CT) I A	91/5	100/5	15
RT + (CT) II A	49/5	74/5	60
Hoppe [21]			
(s) TN IA–IIB	77/10	85/10	
RT + CT IA–IIB	84/10	86/10	230
Fuller [11]			
IF oder MNT	72/5	lymphozyten- reicher Typ	13
IF oder MNT	82/5	nodulär-sklero- sierender Typ	40
IF oder MNT	85/5	Mischtyp	20
Lauria [34]			
MNT + PA	76/3	100/3	31
IF + CF	100/3		35
Coltmann [7]			
MNT + PA	80/3 35/5	95/6	60
IF + CT	90/3	90/6	60
IF + CT	90/6		

IF=Involved field Bestrahlung; EF=Extended field Bestrahlung; MNT=Mantelfeldbestrahlung; TN=Total-nodale Bestrahlung; sTN=subtotal-nodale Bestrahlung; RT=unterschiedliche Strahlentherapieprogramme; CT=Chemotherapie; ()=das in der Klammer aufgeführte wurde bei einem Teil der Patienten gegeben; RIF=Rezidiv im Bestrahlungsfeld; RAF=Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsfeldes; R-Rand=Rezidiv am Rand des Bestrahlungsfeldes; RT/CT=Kombinierte Radiochemotherapie

ergebnisse nicht verbesserte [7, 14, 16, 17, 19, 20, 23, 34]. Nach Mantelfeld- und paraortaler Bestrahlung blieben zwischen 76% [34] und 90% [23] nach 6 bis 10 Jahren rezidivfrei.

Ungeachtet der differierenden Rezidivraten liegen die Überlebenszahlen neuerer Publikationen fast einheitlich zwischen 85 und 95% nach 6 bis 10 Jahren [7, 19, 23, 29, 45, 50, 61, 65]. Entsprechend diesen Behandlungsergebnissen ergibt sich für die adjuvante Chemotherapie oder eine Erhaltungstherapie [59] kein Spielraum, da allein die therapiebedingte Langzeitletalität der kombinierten Radio/Chemotherapie zwischen 5 und 10% beträgt [4, 6, 8, 25, 30, 32, 42, 60]. Zum anderen können neuerdings einige prognostisch ungünstige Untergruppen [13] mit hohem Rezidivrisiko ausgegliedert werden, so daß für die verbleibenden Patienten mit einer noch niedrigeren Rezidivrate gerechnet werden kann (s. unten).

Im Detail sind die Behandlungsergebnisse in Tabelle 1 aufgeführt. Folgendes muß zu dieser Tabelle bemerkt werden: Die hohe Rezidivrate bei Coltman [7] geht auf das Bestrahlungsprotokoll zurück. In dieser Studie wurden die Hili nur bei apparentem Befall bestrahlt. 13 der 18 extralymphatischen Rezidive traten intrathorakal auf. Bei der niedrigen Rezidivrate nach Mantelfeldbestrahlung bei Calavrezos [3] muß berücksichtigt werden, daß ein hier nicht mitgerechneter, nicht genau definierter Teil der Patienten eine zusätzliche Chemotherapie erhielt oder intensiver bestrahlt wurde. Bei Hoppe [20, 21, 23] und Rosenberg [50] sind in der Rubrik „rezidivfrei überlebende Patienten“, Patienten mit „freedom from progression“ angegeben.

Für das Stadium II A würden wir zur Zeit die Bestrahlung des Mantel- und paraortalen Feldes einschließlich Milzhilus nach Splenektomie empfehlen [24].

Stadien I B und II B

Zur Festlegung des Ausbreitungsstadiums [48] gehört die Befragung nach Allgemeinsymptomen. Die prognostisch relevanten werden als B-Symptome bezeichnet: Fieber über 38°, Nachtschweiß, Gewichtsverlust über 10% in den letzten 6 Monaten. Die Anzahl der vorliegenden B-Symptome ist ohne Bedeutung. Juckreiz gilt seit 1971 nicht mehr als B-Symptom [5].

Das Stadium I B ist selten. Bei Spittel [53] gehörten von 462 Patienten der Stadien I–III nur 2 dem Stadium I B an. Kuse [33] berichtete über 3 Fälle dieses Stadiums unter 676 Patienten. Die Behandlungsergebnisse der Stadien I B und II B sind, wie Tabelle 2 zeigt, sehr unterschiedlich. Nach alleiniger Strahlentherapie wurden Rezidivraten zwischen 16% [3] und 100% [41] angegeben. Bei den guten Behand-

Tabelle 2. Behandlungsergebnisse in den Stadien I B und II B

Autor	Rezidivfrei Überlebende in % nach /x Jahren	Überlebende in % nach /x Jahren	Patienten
Lauria [34] RT/CT	100/3	100/3	18
Hoppe [20] RT	75/5 75/10	86/5 83/10	53 (ohne E-Stadien)
Musshoff [41] RT	0/5	85/5	13
Aisenberg [1] EF+(CT)	45/7	80/7	23
Calavrezos [3] II B MNT	84/7	94/7	19
Mintz [38] IF/EF+(CT)	25/5	88/5	11
Rosenberg [50] TN RT+CT	80/10 80/10	87/10 74/10	59
Coltman [7] MNT+PA IF+CT	40/2 80/2	80/2 80/2	17 22
Hellmann [19] MNT+PA RT+CT	2/12 Rezidive 1/13 Rezidive		mediane Beobach- tungszeit 58 Monate
Thar [56] RT	8/12 Rezidive		

(Abkürzungen s. Tabelle 1)

lungsergebnissen des St. Georgs-Hospitals hat nach Angaben von Calavrezos [3] möglicherweise eine Patientenselektion eine Rolle gespielt. Nach kombinierter Radio/Chemotherapie wurde ebenfalls über sehr unterschiedliche Ergebnisse berichtet. Bei Mintz [38] rezidierten drei von fünf Patienten, bei Hellmann [19] ein Patient von 13 und bei Lauria [34] keiner von 18 Patienten. Summarisch kann man von etwa 80% Langzeitremissionen nach kombinierter Radio/Chemotherapie ausgehen [15]. Auch für diese beiden Stadien gilt, daß die Überlebenszahlen unabhängig von der Therapie relativ dicht beieinander liegen, seitdem das MOPP-Protokoll von DeVita einen Großteil der Rezidivpatienten heilen kann [9, 12, 28]. Dennoch muß bedacht werden, daß sich unter der Rubrik „überlebende Patienten“, Patienten mit progredienter Erkrankung und absehbarem Ende befinden oder befinden können. Bei diesen Stadien empfehlen wir in Anbetracht der Langzeitkomplikationen der kombinierten Radio/Chemotherapie die total-nodale Bestrahlung. Die zusätzliche – vor der Strahlentherapie

durchzuführende – Chemotherapie empfiehlt sich möglicherweise bei ausgeprägter B-Symptomatik.

Infradiaphragmale Stadien I und II

Bei den Stadien I und II handelt es sich fast immer um supradiaphragmale Fälle. In einer bedeutenden Klinik lag nur in 19/473 Fällen ein infradiaphragmales Stadium I oder II vor [31]. Durch total-nodale Bestrahlung konnten die Ergebnisse der supradiaphragmalen Stadien reproduziert werden. Die isolierte Bestrahlung der infradiaphragmalen Lymphknotenstationen ist wegen der unsicheren Beurteilung des Mediastinums und der zervikalen Regionen nicht ausreichend. Patienten mit B-Symptomatik sollten zusätzlich eine Chemotherapie erhalten.

Sekundäre prognostische Faktoren

Neben den beiden bisher dargestellten prognostischen Parametern Stadium und A-B-Klassifikation haben sich bei den ansonsten prognostisch günstigen Stadien I A bis II B einige Krankheitsmerkmale als prognostisch ungünstig herausgestellt [13]. Als gesichert ungünstig gelten große Mediastinaltumoren, E-Befall der Lunge und lymphozytenarme Histologie. Der „große Mediastinaltumor“ ist unterschiedlich definiert. In der Regel wird eine Mediastinalverbreiterung auf ein Drittel des Thoraxdurchmessers gefordert. Mauch [36] sah bei alleiniger Bestrahlung 50% Rezidive (9/18) bei großem Mediastinalbefall gegenüber 4% in der Gruppe ohne einen entsprechenden Befall. In Stanford wurden unter ähnlichen Kautelen 31% gegenüber 7% Rezidive beobachtet [6].

Ein E-Befall (lokalisierter extralymphatischer) Befall der Lunge führte nach Rosenberg zu 3/7 Rezidiven nach alleiniger Bestrahlung und 0/11 Rezidiven nach kombinierter Radio/Chemotherapie [49]. Bei Levi [35] lauteten die entsprechenden Zahlen 9/11 Rezidive gegenüber 1/4 zugunsten der kombinierten Radio/Chemotherapie, während bei Carmel [6] bei alleiniger Bestrahlung nur 4/29 Rezidive auftraten. Dabei wurde aber in 25 Fällen die beteiligte Lunge in toto mitbestrahlt (15 Gy). Bei Kombinationen von E-Befall der Lunge und großem Mediastinaltumor erlitten bei Levi [35] alle 7 Patienten ein Rezidiv. Extralymphatischer Befall anderer Lokalisation ist nicht mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet [6, 13, 35, 39].

Von seiten der Histologie muß lediglich für den lymphozytenarmen Typ eine schlechtere Prognose vermutet werden [45], während die früher als prognostisch ungünstig angesehene Mischform dem nodulär-sklerosierenden Typ entspricht. Musshoff [40] sah bei bestrahlten Patienten 33% Rezidive bei lymphozyten-

armem Typ gegenüber 11 beziehungsweise 9% bei nodulärer Sklerose oder Mischtyp. Gleichartige Tendenzen beschrieben Weller [63] (NS-Typ 36%, Mischtyp 40% Rezidive), Mill [37] (jeweils 26% Rezidive) und Stoffel [54] (18 bzw. 17% Rezidive). Die Revision früherer Beurteilungen der Histologie ergab sich seit Einführung der Staging-Laparotomie und Analyse des Einflusses der Histologie innerhalb der einzelnen Stadien [2].

Patienten mit sekundär prognostisch ungünstigen Faktoren sollten allerdings nur in entsprechend erfahrenen Zentren eine kombinierte Radio/Chemotherapie erhalten [18, 22].

Rezidive

In den ersten 2 Jahren nach Therapieende treten 75% [63] bis 82% [53] der Rezidive auf, nach 5 Jahren 96 bis 100% [53, 63]. Das späteste Rezidiv der uns zugänglichen Literatur trat nach 18jähriger Vollremissionsdauer auf [66]. Für die Therapie von Rezidiven ist die Lokalisation in bezug zur Vortherapie entscheidend. Die Erfolgsaussichten einer erneuten Strahlentherapie sinken in folgender Reihenfolge:

- Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsfeldes,
- Randausreißer,
- Rezidiv im Bestrahlungsfeld,
- Disseminiertes Rezidiv.

Bei Konkurrenz verschiedener Rezidivlokalisationen bestimmt die prognostisch ungünstigere die Therapie.

In der Literatur sind die Rezidive nicht immer verwertbar aufgeschlüsselt. In Tabelle 3 werden zusammengefaßt die Lokalisationen der Rezidive der Stadien I und II nach A-B-Subklassifikation getrennt aufgeführt. Wie aus der Tabelle hervorgeht, treten nach Mantelfeld- oder involved-field-Bestrahlung viele Rezidive außerhalb des Bestrahlungsfeldes, also in der Regel subphrenisch, auf. Nach Mantelfeldbestrahlung beobachtete Timothy [58] vier Rezidive außerhalb des Bestrahlungsfeldes bei insgesamt 5 Rezidiven. Ebenfalls nach Mantelfeldbestrahlung traten bei Calavrezos über 90% der Rezidive subphrenisch auf [3]. Nach zusätzlicher Bestrahlung der paraortalen Region sind Rezidive außerhalb des Bestrahlungsfeldes eher die Ausnahme. Wesentliche Differenzen in der Rezidivverteilung zwischen A- und B-Stadien wurden in der Literatur nicht gesehen, wie aus Tabelle 3 hervorgeht.

Heilung? Was ist der Preis?

Nach 5- bis 6jähriger Vollremissionsdauer sollte man den Begriff „Heilung“ angesichts der wenigen noch zu erwartenden Rezidive nicht scheuen.

Tabelle 3. Verteilung der Rezidive in den Stadien I und II

Autor	A-Stadien I und II	B-Stadien I und II
Griffin [17] MNT+PA	39 Patienten 2 RIF 1 R-Rand	
Wiernik [64] MNT+PA	26 Patienten 3 RIF 1 RIF+Lunge 1 R-Rand+Lunge 1 RAF	3 Patienten 2 R-Rand
Mintz [38] IF oder EF +(CT)	56 Patienten 6 Dissemination 1 RIF 1 RAF 3 „gleiche Seite“ des Zwerchfells	11 Patienten 1 Dissemination 5 „gleiche Seite“ 2 transdiaphragmal
Thar [6] MNT+PA	43 Patienten 3 RIF 1 R-Rand 4 RAF	14 Patienten 1 RIF 2 R-Rand 5 RAF
Timothy [58] II A MNT	19 Patienten 4 RAF 1 ??	
Hellman [19] MNT+PA	119 Patienten 4 Dissemination 6 RIF 2 R-Rand 2 RAF	
Lauria [34] MNT+PA	31 Patienten 1 Dissemination 3 RIF 3 RIF+Lunge 2 RAF	
Goodman [15]		11 Patienten sTN 1 Dissemination 1 RAF 12 Patienten RT/CT 1 RAF

(Abkürzungen s. Tabelle 1)

Die Toxizität der Therapie ist erheblich. Einzelheiten würden den Rahmen dieser Übersicht sprengen [6, 52, 55]. Einige tödliche Komplikationen möchten wir dennoch erwähnen. Tödliche Infektionen wurden in der zitierten Literatur nach Strahlentherapie nur ganz vereinzelt, nach kombinierter Radio/Chemotherapie recht häufig gesehen: Hellman [19] 2/35, Levi [35] 2/35 und Weitzmann [62] 2/48. Die Häufigkeit tödlicher Pneumonitiden und Perikarditiden nach alleiniger Strahlentherapie wird je nach Ausblendtechnik unterschiedlich angegeben: 6/434 [25], 1/209 [19], 13/377 [6]. Wegen der Kürze der Beobachtungszeit können kardiale und pulmonale Spätrisiken zur Zeit noch nicht ausreichend beurteilt werden. Insbesondere fehlen Angaben über den Einfluß subklinischer toxischer Effekte der Therapie, wie von Schlossberger [51] beschrieben, auf den Verlauf von „Zivilisations-

krankheiten“ wie coronare Herzkrankheit oder „Raucherbronchitis“. Demgegenüber tritt die Bedeutung anderer Komplikationen wie Sterilität insbesondere bei Männern zurück. Die Bestrahlung der infradiaphragmalen Lymphknotenstationen ist selten mit lebensbedrohlichen Komplikationen verbunden. Langfristig sind die rezidivfreien Patienten durch Zweitmalignome bedroht. Nach Canellos [4] erhöhen lokale Strahlentherapien das Malignomrisiko nur um den Faktor 1,6, ausgedehnte Strahlentherapien und Polychemotherapien dagegen um den Faktor 4, während das Malignomrisiko nach kombinierter Radio/Chemotherapie 6,3fach erhöht ist. Nach Chemotherapie treten akute Leukosen in den ersten 5 Jahren auf. Nach Strahlentherapie werden solide Tumoren mit noch nicht erreichtem Häufigkeitsgipfel gesehen, während nach kombinierter Radio/Chemotherapie beide Malignomarten gehäuft auftreten. Nach alleiniger Strahlentherapie wurde die Malignomrate in der zitierten Literatur relativ niedrig angegeben: Hellmann 0/209 [19], Rosenberg 2/126 [50], Canellos 4/149 [4], Collaborative Study 2/434 [25]. Die Beobachtungszeiten betrugen dabei etwa 2 bis 8 Jahre. Valagussa dagegen errechnete nach alleiniger Strahlentherapie ein Malignomrisiko von 14,9% nach 10 Jahren. Basis dieser Zahl waren allerdings nur 7 Malignome bei 236 Patienten. Nach kombinierter Radio/Chemotherapie wurde die Malignomrate zwischen 1/80 [46] und 48/492 [60] angegeben.

Offen bleibt, ob das Malignomrisiko zeitlebens erhöht bleibt. Eine Vervierfachung des Malignomrisikos ist für Jugendliche bei der Seltenheit maligner Erkrankungen in diesem Lebensalter zunächst weit weniger bedeutend als für Patienten im „Malignomalter“. Erfahrungen aus Hiroshima und Nagasaki deuten auf eine persistierend erhöhte Malignomrate nach Bestrahlung hin [10].

Literatur

1. Aisenberg AC, Linggood RM, Lew RA (1979) The changing face of Hodgkin's disease. *Am J Med* 67:921
2. Bearman RM, Pangalis GA, Rappaport H (1978) Hodgkin's disease, lymphocyte depletion type. A clinicopathologic study of 39 patients. *Cancer* 41:293
3. Calavrezos A, Kuse R, Hausmann K (1979) Improved long-term disease-free survival and analysis of relapses following initial mantle field irradiation in stage I and II Hodgkin's disease. *Int Soc Haematol Eur Afr Div Fifth Meeting (Abstracts II)* p 38
4. Canellos GP, DeVita VT, Arseneau JC, Whang-Peng J, Johnson REC (1975) Second malignancies complicating Hodgkin's disease in remission. *Lancet* 1:947
5. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M (1971) Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31:1860

6. Carmel RJ, Kaplan HS (1976) Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and complications. *Cancer* 37:2813
7. Coltman CA, Fuller LA, Fisher R, Frei III E (1979) Extended field radiotherapy versus involved field radiotherapy plus MOPP in stage I and II Hodgkin's disease. In: Jones SE, Salmon SE (eds) *Adjuvant therapy of cancer II*. Grune and Stratton, New York London Sydney San Francisco, p 129
8. Delbrück H, Teillet F, Andrieu JM, Schmitt G, Bayle O, Wetter O (1978) Langzeitkomplikationen bei Patienten mit malignen Lymphomen nach Chemo- und (oder) Strahlentherapie. *Dtsch Med Wochenschr* 103:789
9. DeVita VT, Simon RM, Hubbard SM, Young RC, Berard CW, Moxley III JH, Frei III E, Carbone PP, Canellos GP (1980) Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Longterm follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Int Med* 92:587
10. Finch SC (1979) Hiroshima and Nagasaki: A review of 30 years of study. In: Okada S, Imamura M, Terasima T, Yamaguchi H (eds) *Proceedings of the Sixth International Congress of Radiation Research*, Japanese Association for Radiation Research, Tokyo, p 50
11. Fuller LM, Madoc-Jones H, Gamble JF, Butler JJ, Sullivan MP, Fernandez CH, Gehan EA (1977) New assessment of the prognostic significance of histopathology in Hodgkin's disease for laparotomy-negative stage I and stage II patients. *Cancer* 39:2174
12. Gaßmann W, Perenyi L, Pralle H, Graubner M, Schmitz N, Löffler H (1981) Behandlungsergebnisse mit dem ABVD-Schema bei C-MOPP-resistentem Morbus Hodgkin. *Klin Wochenschr* 59:267-273
13. Gaßmann W, Pralle H, Löffler H (1981) Prognostisch ungünstige Faktoren beim Morbus Hodgkin. *Dtsch Med Wochenschr* (im Druck)
14. Glatstein E (1977) Radiotherapy in Hodgkin's disease: Past achievements and future progress. *Cancer* 39:837
15. Goodman R, Mauch P, Piro A, Rosenthal D, Goldstein M, Tullis J, Hellman S (1977) Stages II B and III B Hodgkin's disease. Results of combined modality treatment. *Cancer* 40:84
16. Goodman RL, Piro AJ, Hellman S (1976) Can pelvic irradiation be omitted in patients with pathologic stages I A and II A Hodgkin's disease? *Cancer* 37:2834
17. Griffin T, Gerdes A, Parker R, Taylor E, Hafermann M, Taylor W, Tesh D (1977) Are pelvic irradiation and routine staging laparotomy necessary in clinically staged I A and II A Hodgkin's disease? *Cancer* 40:2914
18. Hagemeister FB, Fuller LM, North LB (1980) Combination radiotherapy and chemotherapy in mediastinal Hodgkin's disease. *Am Assoc Cancer Res and Am Soc Clin Oncol ASCO* 21:466, Abstract C 579
19. Hellman S, Mauch P, Goodman RL, Rosenthal DS, Moloney WC (1978) The place of radiation therapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer* 42:971
20. Hoppe RT (1980) Radiation therapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Sem Oncol* 7:144
21. Hoppe RT, Coleman CN, Kaplan HS, Rosenberg SA (1980) Hodgkin's disease (HD), pathologic stage (PS) I-II. The prognostic importance of initial sites of disease and extent of mediastinal (Med.) involvement. *Proc Am Assoc Cancer Res and Am Soc Clin Oncol* 21, 471 ASCO-Abstract C-600
22. Hoppe RT, Portlock CS, Glatstein E, Rosenberg SA and Kaplan HS (1979) Alternating chemotherapy and irradiation in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 43:472
23. Hoppe RT, Rosenberg SA, Kaplan HS, Glatstein E (1979) The treatment of Hodgkin's disease stage I-II A-subtotal lymphoid irradiation vs involved field irradiation plus adjuvant MOP (P). In: Jones SE, Salmon SE (eds) *Adjuvant therapy of cancer II*. Grune and Stratton, New York London Sydney San Francisco, p 137
24. Huhn D, Wilmanns W (1979) M. Hodgkin. *Ergebnisse der Diagnostik und Therapie*. *Klin Wochenschr* 57:371
25. Hutchinson GB (1976) Survival and complications of radiotherapy following involved and extended Field therapy of Hodgkin's disease, stages I and II. *Cancer* 38:288
26. Kaplan ES, Meier P (1958) Non-parametric estimations from incomplete observations. *Am Stat Ass* 53:457
27. Kaplan HS (1980) *Hodgkin's disease*. Harvard University Press, Cambridge Massachusetts London
28. Kaplan HS (1980) Hodgkin's disease: Unfolding concepts concerning its nature, management and prognosis. *Cancer* 45:2439
29. Koziner B, Braun D, Myers J, Nisce L, Poussin-Rosillo H, Young CW, Straus DJ, Lee BJ, Clarkson B (1980) Treatment of stages I and II Hodgkin's disease (HD) with different therapeutic modalities. An update. *Proc Am Assoc Cancer Res and Am Soc Clin Oncol* 21:471 ASCO-Abstract C-601
30. Krikorian JG, Burke JS, Rosenberg SA, Kaplan HS (1979) Occurrence of Non-Hodgkin's lymphoma after therapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 300:452
31. Krikorian JG, Portlock CS, Rosenberg SA, Kaplan HS (1979) Hodgkin's disease, stages I and II occurring below the diaphragm. *Cancer* 43:1866
32. Kun LE, DeVita VT, Young RC, Johnson RE (1976) Treatment of Hodgkin's disease using intensive chemotherapy followed by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1:619
33. Kuse R, Hinrichs A, Calavrezos A, Hausmann K, Heilmann HP (1979) Erfolge, Mißerfolge und Überlebensraten bei der Therapie der Lymphgranulomatose. *Inn Med* 1:10
34. Lauria F, Baccarani M, Babini L, Emiliani E, Fiacchini M, Gobbi M, Mazza P, Sciascia R, Tura S (1979) Management of nodular sclerosis Hodgkin's disease stage I, II A and B: Evidence for a beneficial effect of MOPP on the relapse rate. *Acta Haematol* 62:262
35. Levi JA, Wiernik PH (1977) Limited extranodal Hodgkin's disease. Unfavorable prognosis and therapeutic implications. *Am J Med* 63:365
36. Mauch P, Goodman R, Hellman S (1978) The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. *Cancer* 42:1039
37. Mill WB, Palmer-Hanes LA, Purdy JA, Tillack TW, Reinhard EH, Loeb V, Parnell DN, Penkoske MA, Franssila KO (1977) Extended field radiation therapy in Hodgkin's disease. Analysis of failures. *Cancer* 40:2896
38. Mintz U, Miller JB, Golomb HM, Kinzie J, Sweet DL, Lester EP, Variakojis D, Roth NO, Blough RR, Ferguson DJ, Ulmann JE (1979) Pathologic stage I and II Hodgkin's disease, 1968-1975. Relapses and results of retreatment. *Cancer* 44:72
39. Musshoff K (1971) Prognostic and therapeutic implications of staging in extranodal Hodgkin's disease. *Cancer Res* 31:1814
40. Musshoff K (1976) Die Strahlenbehandlung der Hodgkin'schen Erkrankung. In: Löffler H (Hrsg) *Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien*. Lehmanns, München, S 119
41. Musshoff K, Hartmann C, Niklaus B, Roßner R (1976) The prognostic significance of first and second remission after first and second relapse radiotherapy in Hodgkin's disease. *Z Krebsforsch* 85:243
42. Nelson DF, Cooper S, Weston M, Rubin P (1980) Second malignancies in patients treated for Hodgkin's disease (HD) with radiotherapy or radiotherapy and chemotherapy. *Proc Am Assoc Cancer Res and Am Soc Clin Oncol* 21:471 ASCO-Abstract C-598
43. Page V, Gardner A, Karzmark CJ (1970) Physical and dosimetric aspects of the radiotherapy of malignant lymphomas. I. The mantle technique. *Radiology* 96:609
44. Page V, Gardner A, Karzmark CJ (1970) Physical and dosi-

- metric aspects of the radiotherapy of malignant lymphomas. II. The inverted-Y technique. *Radiology* 96:619
45. Peckham MJ, Ford HT, McElwain TJ, Harmer CL, Atkinson K, Austin DE (1975) The results of radiotherapy for Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 32:391
 46. Prosnitz LR, Farber LR, Fischer JJ, Bertino JR, Fischer DB (1976) Long term remissions with combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 37:2826
 47. Pusey WA (1902) Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-Rays – a preliminary report. *JAMA* 38:166
 48. Rosenberg SA, Kaplan HS (1966) Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26:1225
 49. Rosenberg SA, Kaplan HS (1975) The management of stages I, II and III Hodgkin's disease with combined radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 39:55
 50. Rosenberg SA, Kaplan HS, Brown BW (1979) The role of adjuvant MOPP in the therapy of Hodgkin's disease: An analysis after ten years. In: Jones SE, Salmon SE (eds) *Adjuvant therapy of cancer II*. Grune und Stratton, New York London Sydney San Francisco, p 109
 51. Schlossberger NM, Wiernik PH (1980) The pulmonary function of post-therapy Hodgkin's disease patients. *Proc Am Assoc Cancer Res and Am Soc Clin Oncol* 21:468 ASCO-Abstract C-586
 52. Slanina J, Musshoff K, Rahner T, Stiasny R (1977) Long-term side effects in irradiated patients with Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2:1
 53. Spittle MF, Harmer CL, Cassady JR, Kaplan HS (1973) Analysis of primary relapses after radiotherapy in Hodgkin's disease. *Natl Cancer Inst Monogr* 36:497
 54. Stoffel TJ, Cox JD (1977) Hodgkin's disease stage I and II. A comparison between two different treatment policies. *Cancer* 40:90
 55. Thar TL, Million RR (1980) Complications of radiation treatment of Hodgkin's disease. *Sem Oncol* 7:174
 56. Thar TL, Million RR, Hausner RJ, McKetty MHB (1979) Hodgkin's disease, stages I and II. Relationship of recurrence to size of disease, radiation dose, and number of sites involved. *Cancer* 43:1101
 57. Tiber C, Conrad F, Gehan E (1980) Laparotomy in stage I Hodgkin's. *Proc Am Assoc Cancer Res and Am Soc Clin Oncol* 21:467 ASCO-Abstract C-582
 58. Timothy AR, Sutcliffe SBJ, Stansfeld AG, Wrigley PFM, Jones AE (1978) Radiotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Br Med J* 1:1246
 59. Tubiana M, Breur K, van der Werf-Messing B, Laugier A, Hayat M (1972) A randomized study of irradiation and vinblastine in stages I and II of Hodgkin's disease. Preliminary results. *Eur J Cancer* 8:353
 60. Valagussa P, Santoro A, Kenda R, Fossati Bellani F, Franchi F, Banfi A, Rilke F, Bonadonna G (1980) Second malignancies in Hodgkin's disease: A complication of certain forms of treatment. *Br Med J* 280:216
 61. Voss A-C, Baier N (1980) Zur Strahlentherapie der Lymphogranulomatose. Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der Rezidive in den frühen Stadien. *Strahlentherapie* 156:105
 62. Weitzman S, Aisenberg AC (1977) Fulminant sepsis after the successful treatment of Hodgkin's disease. *Am J Med* 62:47
 63. Weller SA, Glatstein E, Kaplan HS, Rosenberg SA (1976) Initial relapses in previously treated Hodgkin's disease. I. Results of second treatment. *Cancer* 37:2840
 64. Wiernik PH, Gustafson J, Schimpff SC, Diggs C (1979) Combined modality treatment of Hodgkin's disease confined to lymph nodes. Results eight years later. *Am J Med* 67:183
 65. Wolin EM, Rosenberg SA, Kaplan HS (1979) A randomized comparison of PAVE and MOP (P) as adjuvant chemotherapy for Hodgkin's disease. In: Jones SE, Salmon SE (eds) *Adjuvant therapy of cancer II*. Grune und Stratton, New York London Sydney San Francisco, p 119
 66. Wright CJE (1975) Death from Hodgkin's disease after 18 years complete remission. *Cancer* 36:1132

Eingegangen am 8. Dezember 1980

Angenommen am 15. Dezember 1980

Dr. W. Gaßmann

II. Medizinische Klinik

der Christian-Albrechts-Universität Kiel

Metzstr. 53/57

D-2300 Kiel