

Behandlung des Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter

D. Körholz, R. Kluge, T. Kahn, F. Kamprad, K. Papsdorf, W. Dörffel, L. Wickmann, A. Claviez, G. Schellong, D. Hasenclever, O. Brosteanu, K. Dieckmann, R. Pötter, W. Hirsch, I. Sorge, C. Dannenberg, C. Mauz-Körholz, O. Sabri.

Seit 1978 erfolgt die Behandlung des Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter innerhalb von kooperativen Therapieoptimierungsstudien im Rahmen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter (DAL) bzw. später der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). In der ersten Studie DAL-HD 78 erhielten alle Patienten initial 2 OPPA-Zyklen (O für Oncovin=Vincristin, Prednison, Procarbazin und Adriamycin). Bei den Patienten mit den niedrigen Stadien wurde keine weitere Chemotherapie gegeben, bei den mittleren und hohen Stadien zusätzlich 4 bis 6 COPP-Zyklen (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Procarbazin). Alle Patienten erhielten eine extended field Radiotherapie mit 36-40 Gy in den befallenen Regionen (involved field) plus randomisiert 36-40 Gy versus 18-20 Gy in den angrenzenden Feldern (1). In der Studie DAL-HD 82, wurde erstmals eine Unterteilung der Patienten in 3 Therapiegruppen vorgenommen. In der Therapiegruppe 1 (TG-1) wurden Patienten der Stadien I und IIA, in der Therapiegruppe 2 (TG-2) Patienten mit den Stadien IIB und IIIA und in der Therapiegruppe 3 (TG-3) Patienten mit einem Stadium IIIB oder IV behandelt. In der DAL-HD 82 Studie wurde außerdem das Bestrahlungsvolumen von extended field auf involved field reduziert. Darüber hinaus wurde durch eine Indikationseinschränkung in dieser Studie die Rate der Splenektomien auf 39,7% abgesenkt. Die Bestrahlungsdosen wurden in den TG-1, TG-2, TG-3 auf 35, respektive 30 und 25 Gy reduziert. Bei unzureichendem Ansprechen auf Chemotherapie wurde eine zusätzliche Boost-Dosis von 5-10 Gy appliziert. Das erkrankungsfreie Überleben (DFS) nach 3,5 Jahren betrug für TG-1: 99%, TG-2: 96% und TG-3: 87% (2). Aufgrund dieser guten Behandlungsergebnisse stand in den nachfolgenden Studien die Vermeidung von Spätfolgen im Vordergrund.

Erhalt der Fertilität

Studienbegleitende endokrinologische Untersuchungen ergaben, dass die bei vielen männlichen Patienten später zu beobachtende Unfruchtbarkeit in erster Linie durch das Procarbazin hervorgerufen wird. So konnte eine Zunahme der hormonellen Veränderungen (d.h. FSH-Erhöhung) in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis des Procarbazins nachgewiesen werden: 28,9% bei Patienten nach 2 OPPA-, 43,8% nach 2 OPPA- und 2 COPP- und 62,5% nach 2 OPPA- und 4 COPP-Zyklen (3). Diese dosisabhängigen, endokrinologischen Veränderungen sind wahrscheinlich mit einer permanenten Unfruchtbarkeit assoziiert. So ergab auch eine Erfassung von Nachkommen ehemaliger Patienten der Studien DAL-HD 78 und DAL-HD 82, dass ehemalige männliche Patienten der TG-1 (Altersmedian zum Zeitpunkt der Erhebung: 29,5 Jahre) mit nur 2 Zyklen OPPA zu 15,9% Kinder hatten, während männliche Patienten der TG-2 und TG-3 (Altersmedian zum Zeitpunkt der Erhebung: 30,9 Jahre) mit insgesamt 4 bis 6 procarbazinehaltigen Chemotherapiezyklen nur zu 8% Kinder hatten (4). Demgegenüber wurde keine

Störung bei Jungen beobachtet, die im Rahmen der DAL-HD 85 Studie ohne Procarbazin behandelt wurden bzw. bei Männern, die nur OEPA im Rahmen der DAL-HD 90 Studie erhalten hatten (5).

Bei den Frauen scheint die Beeinträchtigung der Fertilität durch die Chemotherapie von geringerer Bedeutung zu sein. Allerdings besteht auch bei jüngeren Frauen ein Risiko für eine vorzeitige ovarielle Insuffizienz und die Entwicklung einer prämaternen Menopause. So zeigen Langzeituntersuchungen von Patientinnen, die im Rahmen der Krebstherapie eine infradiaphragmale Bestrahlung erhalten haben, dass die Rate der prämaternen Menopause unter diesen Voraussetzungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen im Alter von 31 Jahren deutlich angestiegen ist (6). Dieses scheint auch für Frauen zu gelten, die im Rahmen eines Morbus Hodgkin mit COPP behandelt wurden. So fanden Kreuser et al. (6) bei 2/7 Frauen, die zum Zeitpunkt der Chemotherapie unter 24 Jahre alt waren und bei 6/7 Frauen, die bei Behandlungsbeginn über 24 Jahre alt waren nach der COPP-Chemotherapie eine ovarielle Insuffizienz und eine prämaturna Menopause (7).

Zur Vermeidung gonadotoxischer Effekte wurde in der DAL-HD 85 Studie das Procarbazin komplett aus der Therapie eliminiert. Hierdurch wurden in den ersten beiden Zyklen (OPA) nur noch drei Medikamente verabreicht. In den COPP-Zyklen wurde das Procarbazin durch MTX ersetzt (COMP) (8). Dadurch wurde die Unfruchtbarkeit bei den Jungen vermieden, die in erster Remission geblieben sind (3, 9). Gleichzeitig kam es aber zu einer Zunahme von Rezidiven. Für die Patienten mit den niedrigen Stadien lag das 10-Jahres-EFS in der DAL-HD 85 Studie nur noch bei 85%, allerdings konnten praktisch alle Patienten durch eine Rezidivtherapie gerettet werden, denn das Gesamtüberleben nach 10 Jahren betrug 98% (10). Für die Patienten der TG-2 betrug das EFS nach 3 Jahren 59% und für die Patienten der TG-3 62% (8).

Aus diesem Grunde wurde die Anfangstherapie in der DAL-HD 90 Studie wieder intensiviert. Alle Mädchen erhielten wieder OPPA. Die Jungen bekamen OEPA, d.h. bei ihnen wurde das Procarbazin durch Etoposid ersetzt, in der Hoffnung, so die Fertilität zu erhalten (11). Auf die Splenektomie wurde gänzlich verzichtet und die Radiotherapiedosis auf 25, 25 bzw. 20 Gy für die TG-1, TG-2 und TG-3 reduziert. Außerdem wurden in der Studie DAL-HD 90 erstmals Patienten der Stadien I-III mit einem zusätzlichen extranodalen Befall, der zumeist per continuitatem aus einem Lymphknoten das umgebende Gewebe infiltriert, in die nächst höhere Therapiegruppe eingeordnet.

Für die Gesamtgruppe der mit OPPA-Induktion behandelten Mädchen war das 5 - Jahres EFS 91% und für die mit OEPA-Induktion behandelten Jungen lag das EFS bei 89%. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren beträgt in beiden Gruppen 98%. Die Ergebnisse sind mit den sehr guten Daten der DAL-HD 82 Studie vergleichbar, obwohl die Therapieintensität deutlich reduziert werden konnte. Durch die Einführung des Etoposid konnte die Rate der Jungen in den frühen Stadien mit FSH-Erhöhung nahezu auf Null gesenkt werden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die künftige Unfruchtbarkeit bei diesen Patienten vermieden wird (5), während die Patienten der TG-2 und TG-3 nach den COPP-Zyklen weiterhin in einem hohen Prozentsatz abnorme FSH-Werte aufwiesen. Daher besteht weiterhin die Notwendigkeit neue Therapiekombinationen ohne Procarbazin für die Patienten der TG-2 und TG-3 zu erproben, die einerseits mit einer hohen Heilungsrate, andererseits aber auch mit einer geringen testikulären Toxizität verbunden sind.

Sekundärmalignome nach Morbus Hodgkin

Ein weiteres großes Problem unter den möglichen Therapiefolgen ist neben der Fertilitätsminderung die Entstehung von Sekundärmalignomen. Die Rate der zumeist 1-10 Jahre nach Therapie auftretenden hämatologischen Sekundärmalignome (Leukämien, myelodysplastische Syndrome und Non-Hodgkin-Lymphome) ist sehr gering. Das geschätzte Risiko nach 15 Jahren beträgt für die Patienten der Studien DAL-HD 78 bis DAL-HD 90 1,1% (12). Auch nach Einführung des Etoposid wurden bislang keine Leukämien berichtet. Demgegenüber steigt die Zahl der soliden Tumore nach einer Latenzzeit von 15 und mehr Jahren noch an (13). Das kumulative Risiko der DAL/GPOH-HD-Studienpatienten für Sekundärmalignome insgesamt beträgt nach 22 Jahren 11% (Standardfehler (SE) 2%) und für solide sekundäre Tumoren 10% (SE 2%). Es ist damit etwas niedriger als von der Late Effects Study Group (LESG) angegeben, die 1380 pädiatrische Patienten mit einem Morbus Hodgkin nachuntersuchte. In dieser Studie stieg die Rate der Sekundärmalignome zwischen 20 und 30 Jahren auch weiter steil an. Die Rate der Sekundärmalignome betrug hier nach 20 Jahren 10,6% und nach 30 Jahren 26,3% (14). Hauptursache für den späten Anstieg der Sekundärmalignome ist die zunehmende Zahl an sekundären soliden Tumoren (SST). Wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung der SST scheint die Bestrahlungstherapie zu sein (15). Auch bei den Patienten der DAL-Studien entstanden 22 der 25 SST im Bereich des Strahlenfeldes oder Feldrandbereich. In der GPOH-HD 95 Studie wurde der Versuch unternommen, die Radiotherapie weiter zu reduzieren. Die Radiotherapiedosis wurde auf 20 Gy für alle Therapiegruppen reduziert. Außerdem erhielten Patienten mit einer kompletten Remission (CR) am Ende der Chemotherapie keine Radiotherapie (16). Das EFS nach 5 Jahren beträgt für alle Patienten 88%, das Gesamtüberleben 97% (17). Dabei war in der Gesamtgruppe das EFS für die bestrahlten Patienten etwas höher als für die nicht bestrahlten Patienten (92 versus 88%). Allerdings sind die Behandlungsergebnisse für die Patienten ohne Radiotherapie in der TG-1 mit einem EFS von 97% sogar etwas besser als für die Patienten mit Radiotherapie (94%). Im Gegensatz dazu führte der Verzicht auf die Radiotherapie bei CR-Patienten der TG-2 und TG-3 zu einer signifikanten Verschlechterung der EFS (ohne Bestrahlung 79%, mit Bestrahlung 91%).

Referenz**	Veränderungen durch die FDG-Pet		
	Upstaging	Downstaging	Therapiemodifikation
Partridge et al. 2000	18/44	3/44	11/44
Weidmann et al. 1999	3/20	0/20	ND
Weihrauch et al. 2002	4/22	ND	1/22
Jerusalem et al. 2001	3/33	4/33	0/33
Montravers et al. 2002	4/7	0/7	1/7

Tabelle 1: Bedeutung der FDG-PET für die Stadienzuordnung bei Morbus Hodgkin (ND = nicht definiert).
Modifiziert nach Körholz D. et al. Onkologie 2003; 26: 489-493

Referenz***	Nachbeobach- tungszeit Median / Spann- weite	Zeitab- stand*	Fallzahl #	Sensiti- vität	Spezi- fität
Stumpe 1998	ND / > 6	ND	43	86	96
Lang 2001	22,5 / 5-43	4-8	63	95	89
De Wit 2001	25,6 / 2-45	10+/-9	33	100	78
Weihrauch 2001	28 / 16-68	> 4**	29	67	80
Spaepen 2001	32 / ND	4-12	60	50	100
Naumann 2001	37 / 15-58	1-24	43	100	64
Dittmann 2001	ND / > 6	> 3	26	88	94

Tab. 2 Bedeutung der FDG-PET für die Beurteilung des Therapieansprechens (# Patienten oder PET-Untersuchungen; *Zeitabstand zur letzten Therapie in Wochen oder Monate (**); ND nicht definiert).
Modifiziert nach Körholz D. et al. Onkologie 2003; 26: 489-493

Bedeutung der FDG-PET in der Diagnostik des Morbus Hodgkin

Mit der Ganzkörper-FDG-PET (Fluoro-Deoxy-Glukose-Positronenemissions-Tomographie) wird in einem Untersuchungsgang der gesamte Körper untersucht und abgebildet, so dass im Körper verteilte Läsionen erkannt werden können, während bei primär lokalen Verfahren wie der CT (Computertomographie) und MRT (Magnetresonanztomographie) Läsionen an ungewöhnlichen Stellen übersehen werden können. In verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass durch die FDG-PET in der Regel mehr Läsionen erkannt werden als mit MRT/CT. Hierdurch ändert sich für einige Patienten die Stadienzuordnung und teilweise auch die Therapieintensität (Tabelle 1). Da jedoch in selteneren Fällen für einzelne Läsionen, die in der initialen FDG-PET negativ sind, in den konventionellen Verfahren ein positiver Befund hinsichtlich Lymphommanifestation erhoben wird, ist bei einem solch diskordant-negativen PET-Befund für die entsprechende Region auch eine lokale Responsebeurteilung mittels FDG-PET unmöglich. Die Aussagekraft der Restaging-PET für diese Regionen ist hinsichtlich der Detektion von vitalem Restgewebe eingeschränkt. Eine kritische Frage im Zusammenhang mit der Responsebeurteilung in der FDG-PET nach Chemotherapie eines Morbus Hodgkin ist der Zeitabstand zur Chemotherapie. Es ist bekannt, dass unmittelbar nach Chemotherapie falsch negative FDG-PET-Befunde nicht sicher ausgeschlossen werden können, wie bei Patienten mit Keimzelltumoren gezeigt werden konnte (18). Andererseits ist es wichtig, einen möglichst geringen Zeitabstand zu wählen, damit sich die Fortsetzung der Therapie nicht verzögert. Die EORTC-Empfehlungen (19) geben

daher einen Zeitraum von bis zu zwei Wochen nach einer Chemotherapie an, in dem keine FDG-PET durchgeführt werden sollte.

Die meisten Erfahrungen über die Responsebeurteilung beim Morbus Hodgkin mittels FDG-PET stammen von erwachsenen Patienten. In einer Literaturrecherche, bei der nur die Arbeiten berücksichtigt wurden, in denen zwischen Morbus Hodgkin und NHL-Patienten differenziert werden konnte, lag die Sensitivität der FDG-PET, d.h. die Wahrscheinlichkeit, mit der Patienten mit einem späteren Rezidiv richtig identifiziert wurden, zwischen 50 und 100 % (20). Die Spezifität, d.h. die Wahrscheinlichkeit, mit der Patienten ohne späteres Rezidiv richtig erkannt werden, lag zwischen 64 und 100%. In den in der Tabelle 2 aufgeführten Studien, bei denen die Auswertung auf einer patientenbezogenen Basis vorgenommen wurde, wurden insgesamt 187 Patienten nach Ende der Therapie untersucht. In den meisten Arbeiten lag der Nachbeobachtungszeitraum im Median über 20 Monate. Bei 28/187 Patienten ergab die Beurteilung und Nachbeobachtung richtig positive FDG-PET-Befunde, bei 137/187 Patienten richtig negative, bei 13/187 Patienten falsch positive, und bei 9/187 Patienten falsch negative Beurteilungen. Für die gesamte Patientengruppe ergibt sich damit eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 91,3%. Aufgrund der geringen Prävalenz von Rezidiven ergibt sich trotz der relativ niedrigen Sensitivität ein negativer Vorhersagewert von über 90%. Sofern in den zitierten Arbeiten eine Differenzierung der Ergebnisse in Abhängigkeit vom Tumorstadium vorgenommen wurde (21, 22, 23), handelt es sich bei den Fällen mit späterem Rezidiv nach einer negativen PET ausschließlich um Patienten im Stadium III oder IV. Auch die Arbeit von Cremerius et al. (24) verdeutlicht, dass die Sensitivität und Spezifität für die Patienten mit niedrigen Stadien höher ist als bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien.

Referenz**	FDG-PET		CT/MRT	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
	(%)	(%)	(%)	(%)
Lang 2001	95	89	95	42
De Wit 2001	100	78	70	26
Spaepen 2001	50	100	70	28
Dittmann 2001	88	94	25	56

Tabelle 3 : Vergleich der Wertigkeit von CT/MRT und FDG-PET für die Beurteilung des Therapieerfolges. Modifiziert nach Körholz D. et al. Onkologie 2003; 26: 489-493

Zentrale bildgebende Referenzbegutachtung

Erstmals in der Studie DAL-HD 90 wurde ein zentraler Reviewprozess für alle Patienten eingeführt. Dies bedeutet, dass für alle Patienten die Stadienzuordnung

und auch die Therapiegruppeneinteilung zentral von der Studienleitung nach Beurteilung von CT/MRT-Bildern unter Einbeziehung der klinischen Angaben und der Ultraschallbefunde durchgeführt wurde. Die Auswertung der DAL-HD 90 Studie ergab, dass durch die zentrale Begutachtung 11,7% der Patienten in einer höheren Therapiegruppe behandelt wurden, während bei 1,6% die Zuordnung zu einer niedrigeren Therapiegruppe erfolgte (25). Ähnliche Erfahrungen wurden auch in der Studie GPOH-HD 95 gemacht. Nur durch die Beibehaltung des zentralen Reviewprozesses kann in der künftigen Studie eine einheitliche und qualitätsgesicherte Behandlung für alle Patienten auch bei erweiterter (PET!) Diagnostik erreicht werden.

Künftige Entwicklung in der Behandlung des Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter

Infertilität

In der Zukunft soll zur Vermeidung der Infertilität das Procarbazin in den COPP-Zyklen durch Dacarbazin (DTIC) ersetzt werden. Procarbazin gilt beim Morbus Hodgkin als sehr effektiv, sowohl als Monotherapie mit einer Ansprechrate von 69% und dem Erreichen einer kompletten Remission bei 38% der Patienten (26), wie auch als Bestandteil von Kombinationschemotherapien. So zeigte sich z. B. auch in retrospektiven Analysen von Dosisreduktionen in MOPP-Zyklen, dass hierbei nur reduzierte Gaben von Procarbazin und Mechlorethamin einen deutlichen Negativeffekt hatten (27). Eine Literaturrecherche zeigte, dass DTIC ein geeigneter Ersatz für Procarbazin sein könnte (28, 29).

DTIC wirkt wie Procarbazin als Alkylans und inhibiert sowohl DNS- wie auch RNS-Synthese. Es ist ein bei Morbus Hodgkin erprobtes und zugelassenes Medikament. Auch nach 6 ABVD-Zyklen entwickeln männliche Patienten in der Regel keine Azoospermie. Sekundäre Leukämien kommen im Vergleich zur Anwendung von Mustargen (MOPP-Schema) seltener vor.

Bereits 1972 wurde DTIC von Frei bei vorbehandelten HD-Patienten als Monotherapie erprobt. Er erzielte dabei in einer Dosierung von 250 mg/m² tgl. über 5 Tage im Abstand von 3 Wochen in 56% „objektive Remissionen“. Klener und Donner (29) behandelten 10 HD-Patienten, die auf eine Kombinationschemotherapie resistent geworden waren mit DTIC, 300 mg/m² i.v. an 5 aufeinanderfolgenden Tagen im Abstand von 4 Wochen und erzielten damit bei 2 Patienten eine CR und bei 7 Patienten eine partielle Remission (PR). In dieser Arbeit wird besonders hervorgehoben, dass DTIC nur eine geringe Myelosuppression verursacht. In beiden Publikationen zusammen genommen wurden somit bei 67% „objektive Remissionen“ und in 13% eine CR erreicht. Da mit einer Dosis von 3000 mg Procarbazin, verabreicht in 3 Wochenabständen bei 366 Patienten, eine Responderate von 69% (davon 38% CR) erzielt wurde (26), könnte aus diesen Daten und den oben erwähnten Daten für DTIC ein ungefährender Äquivalenzfaktor von 2,4 ermittelt werden. In der Wirksamkeit würde somit die in der bewährten ABVD-Zyklen benutzte DTIC-Dosis von 750 mg/m² Dacarbazin etwa 1800 mg/m² Procarbazin entsprechen und sie könnten damit zu der in den COPP-Zyklen eingesetzten Dosis von 1400 mg/m² Procarbazin äquivalent sein. In der nächsten Studiengeneration sollen daher Chemotherapiezyklen mit Procarbazin bzw. DTIC für Patienten der TG-2 und TG-3 in einem randomisierten Ansatz hinsichtlich von Spätfolgen und Wirksamkeit verglichen werden.

Sekundärmalignome

Die Bestrahlungsbehandlung stellt einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung von Sekundärmalignomen dar. Wie die bisherige Entwicklung der Radiotherapie beim Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter in unseren wie auch in anderen internationalen Studien gezeigt hat, konnte sowohl die Feldgröße wie auch die Dosis – ohne Beeinträchtigung der Behandlungsergebnisse – in den vergangenen 20 Jahren deutlich reduziert werden. In der GPOH-HD 95-Studie wurden alle Patienten mit einer CR am Ende der Chemotherapie nicht mehr bestrahlt. Das EFS der Patienten in der TG-1 ohne Bestrahlung, die 28% der Gesamtgruppe ausmachten, lag nach 5 Jahren bei 97% (17), während das Ergebnis der bestrahlten Patienten der TG-1 bei 94% lag. Bei den Patienten der TG-2 und TG-3 führte der Wegfall der Bestrahlung zu signifikant schlechteren Behandlungsergebnissen.

Die Patienten wurden in der GPOH-HD 95 Studie aufgrund des im CT/MRT beobachteten Remissionsverhaltens stratifiziert. Dabei ist der Wert einer positiven Vorhersage für ein späteres Tumorrezidiv anhand der Größe des verbliebenen Tumorstestes im CT in allen bisherigen Studien (überwiegend bei erwachsenen Patienten) eher gering (Tabelle 3). Ursache hierfür ist, dass sich unter Chemotherapie Tumorgewebe in fibrosiertes oder nekrotisches Gewebe umwandeln, mittels CT-Untersuchung aber vitales Gewebe von Fibrose oder Nekrose nicht unterschieden werden kann. Es kann deshalb angenommen werden, dass – zumindest in der TG-1 – ein größerer Teil der heute bestrahlten Kinder bereits ohne die Bestrahlung geheilt ist.

Aufgrund dieser Beobachtungen werden die Patienten der Therapiegruppe 1 in der nächsten Studiengeneration (d.h. ab 2005) mit einer negativen FDG-PET-Untersuchung am Ende der Chemotherapie keine Radiotherapie mehr erhalten. Die hier dargestellten Daten lassen erwarten, dass bei diesem Vorgehen ca. 70% der Patienten der Therapiegruppe 1 nicht mehr bestrahlt werden müssen, ohne dass es zu einem Einbruch der Behandlungsergebnisse kommt. Insofern erscheint die durch den Einsatz der FDG-PET induzierte signifikante Vermeidung von Spätfolgen bei weiterhin guten Behandlungsergebnissen als eine realistische Annahme.

Rezidivtherapie

Aufbauend auf den ermutigenden bisherigen Erfahrungen bei pädiatrischen Patienten mit rezidiviertem bzw. progredientem Hodgkin-Lymphom soll in der neuen GPOH HD-Therapiestudie eine weitere Vereinheitlichung der Rezidivtherapie erfolgen. Die risikoadaptierte Therapie berücksichtigt den Zeitpunkt des Rezidives, Intensität der Primärtherapie sowie Therapieansprechen auf die Rezidivtherapie. Neben der Salvage-Chemotherapie mit oder ohne Radiotherapie erfolgt eine Therapieintensivierung unter Einschluss der Hochdosistherapie und autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation für Patienten mit Progression und Frührezidiv. Für eine kleine Gruppe selektierter Patienten mit refraktärer Krankheit und passendem Stammzellspender ist die immuntherapeutische Option der allogenen Transplantation nach dosisreduzierter Konditionierung vorgesehen.

Zusammenfassung

Die Behandlung des Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter nach den Protokollen der GPOH mit einer kombinierten Chemo-Radiotherapie liefert –

unabhängig vom initialen Ausbreitungsstadium – im internationalen Vergleich exzellente Behandlungsergebnisse. Das Ziel der jetzigen und auch künftiger Therapieoptimierungsstudien ist daher insbesondere auf die Vermeidung von Langzeitkomplikationen ausgerichtet. Dabei stehen die Vermeidung von Sekundärmalignomen und der Erhalt der Fertilität im Vordergrund. Dieses soll in den nächsten Jahren durch die Eingrenzung der Indikation zur Radiotherapie unter Einbeziehung der FDG-PET in die initiale Diagnostik und die Elimination des Procarbamins aus dem Behandlungsprotokoll realisiert werden.

Kontakt

Prof. Dr. D. Körholz
 Abt. Pädiatrische
 Hämatologie und Onkologie
 Universitätsklinik und Poliklinik
 für Kinder und Jugendliche
 Universitätsklinikum Leipzig
 Oststr. 21 – 25
 04317 Leipzig
 Tel.: 0341-97261561

Email: koerd@medizin.uni-leipzig.de

Literatur

- 1) Breu H, Schellong G, Grosch-Wörner I, Jobke A, Riehm H, Ritter J, Schwarze EW, Wannemacher M. Chemotherapy of different intensity and reduced radiotherapy for Hodgkin`s disease in childhood – a report on 170 patients of the cooperative study HD-78. *Klin Pädiatr.* 1982; 194: 233 – 41
- 2) Schellong G, Brämwig JH, Ludwig R, Gerein V, Jobke A, Jürgens H, Stollmann B, Gadner H et al. Combined treatment strategy in over 200 children with Hodgkin`s disease: graduated chemotherapy, involved field irradiation, reduced dosage and selective splenectomy. A report of the cooperative therapy study DAL-HD-82. *Klin Pädiatr.* 1986; 198: 137 – 46.
- 3) Brämwig 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.* 1990;65:1298-302.
- 4) Schellong G und Riepenhausen M. Spätfolgen nach Morbus Hodgkin bei Kindern und Jugendlichen der Studien DAL-HD 78 bis HD90. *Projektbericht 2002*
- 5) Gerres L, Brämwig JH, Schlegel W, Jürgens H, Schellong G.: The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. *Cancer.* 1998;83:2217-22.
- 6) Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, Holmes GF, Holmes FF, Latourette HB, Meigs JW, et al.: Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:788-93.
- 7) Kreuser ED, Xiros N, Hetzel WD, Heimpel H.: Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1987;113:260-6.
- 8) Schellong G, Hörnig I, Brämwig J, Bökkerink JPM, Steinhoff A, Ludwig R, Niethammer D, Reiter A, Lengerke Jv, Heinecke H, Schwarze EW, Pötter R, Müller RP, Wannemacher M.: Zur Bedeutung des Procarbamins in der Chemotherapie des Morbus Hodgkin – Ein Bericht der kooperativen Therapiestudie DAL-HD-85. *Klin Pädiatr.* 1988; 200: 205 – 213
- 9) 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 Pädiatr.* 1991;203:268-72.

- 10) Schellong G, Brämswig JH, Hornig-Franz I, Schwarze EW, Pötter R, Wannemacher 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.* 1994 B;5 Suppl 2:113-5.
- 11) Schellong G, Potter 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.* 1999;17:3736-44.
- 12) 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.* 1997;15:2247-53.
- 13) Schellong G und Riepenhausen M. Spätfolgen nach der Therapie des Morbus Hodgkin: Update 2003/2004 für schwere Postsplenektomie-Infektionen und sekundäre Malignome. *Klein. Pädiatr.* (in press).
- 14) Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Boque MK, Diller L, DeLaat C, Fossati-Bellani F, Morgan E, Oberlin O, Reaman G, Ruymann FB, Tersak J, Meadows AT; Late Effects Study Group.: High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effect Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 23: 4386-4394
- 15) Meadows AT, Obringer AC, Marrero O, Oberlin O, Robison L, Fossati-Bellani F, Green D, Voute 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.* 1989;17:477-84.
- 16) Dörffel W, Albrecht M, Lüders H, Marciniak H, Parwaresch R, Schwarze EW, Trauzeddel R, Havers W, Henze G, Janka-Schaub G, Mann G, Niemeyer C, Pötter R, Schellong G, Selle B, Treuner J, Rühl U.: [Multi-national therapy study for Hodgkin's disease in children and adolescents GPOH-DH 95. Interim report after 2 1/2 years] *Klin Pädiatr.* 1998;210:212-9.
- 17) 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 Pädiatr.* 2003;215:139-45.
- 18) Cremerius U, Effert PJ, Adam G, Sabri O, Jimmy M, Wagenknecht G, Jakse G, Buell U.: FDG- PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumor. *J Nucl Med.* 1998;39:815-22.
- 19) Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, Pruim J, Price P: Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer.* 1999;35:1773-82.
- 20) Körholz D Kluge R, Wickmann L, Hirsch W, Lüders H, Lotz I, Dannenberg C, Hasenclever D, Dörffel W, Sabri O.: Importance of F18 Fluorodeoxy-D-2-Glucose positron Emission Tomography (FDG-PET) for Staging and Therapy Control of Hodgkin's Lymphoma in childhood and adolescence – Consequences for the GPOH-HD 2003 protocol. *Onkologie* 2003; 26:489-493.
- 21) Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C, Dohmen BM, Baumann C, Kopp A, Bares R, Claussen CD, Kanz L, Bokemeyer C.: Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rep.* 2001 ;8:1393-9.
- 22) Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P, Balzarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G.: Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol.* 2001;115:272-8.
- 23) Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, Dietlein M, Scheidhauer K, Krug B, Textoris F, Ansen S, Franklin J, Bohlen H, Wolf J, Schicha H, Diehl V, Tesch H.: Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol.* 2002;81:20-5.
- 24) Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Bares R, Osieka R, Bull U.: Prognostic significance of positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in patients treated for malignant lymphoma. *Nuklearmedizin.* 2001;40:23-30.
- 25) Dieckmann K, Pötter R, Wagner W, Prott FJ, Hornig-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.* 2002 ; 62:191-200.
- 26) Carter SK, Livingston RB.: Single-agent therapy for Hodgkin's disease. *Arch Intern Med.*

1973;131:377-87.

27) van Rijswijk RE, Haanen C, Dekker AW, de Meijer AJ, Verbeek J.: Dose intensity of MOPP chemotherapy and survival in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1989;7:1776-82.

28) Frei E 3rd, Luce JK, Talley RW, Vaitkevicius VK, Wilson HE.: 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (NSC-45388) in the treatment of lymphoma. *Cancer Chemother Rep.* 1972;56:667-70.

29) Klener P, Donner L.: Imidazole carboxamide (DTIC) in the treatment of advanced lymphomas. Efficacy of DTIC in cases which fail to respond to conventional chemotherapeutic combinations. *Acta Haematol.* 1977;57:272-8.

**Literatur zu den Tabellen

Tabelle 1:

Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ, Hain SF, Rankin S, Mikhaeel G.: 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. *Ann Oncol.* 2000;11:1273-9.

Weidmann E, Baican B, Hertel A, Baum RP, Chow KU, Knupp B, Adams S, Hor G, Hoelzer D, Mitrou PS.: Positron emission tomography (PET) for staging and evaluation of response to treatment in patients with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma.* 1999;34:545-51.

Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, Dietlein M, Scheidhauer K, Krug B, Textoris F, Ansen S, Franklin J, Bohlen H, Wolf J, Schicha H, Diehl V, Tesch H.: Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol.* 2002;81:20-5.

Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G.: Whole-body positron emission tomography using F18-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica.* 2001;86:266-73.

Montravers F, McNamara D, Landman-Parker J, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, Wioland M, Leverger G, Talbot JN.: [(18)F]FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29:1155-65.

Tabelle 2:

Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK.: Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med.* 1998 ;25:721-8.

Lang O, Bihl H, Hültenschmidt B, Sautter-Bihl ML.: Clinical relevance of positron emission tomography (PET) in treatment control and relapse of Hodgkin's disease. *Strahlenther Onkol.* 2001;177:138-44.

de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK.: 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2001;12:29-37.

Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansen S, Dietlein M, Bischoff S, Bohlen H et al. Thoracic positron emission tomography using 18F fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood* 2001; 98: 2930 – 2934

Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P, Balzarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G.: Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol.* 2001;115:272-8.

Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, Franke WG, Ehninger G.: Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2001;115:793-800.

Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C, Dohmen BM, Baumann C, Kopp A, Bares R, Claussen CD, Kanz L, Bokemeyer C.: Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with

residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. Oncol Rep. 2001 ;8:1393-9.

Tabelle 3:

Lang O, Bihl H, Hültenschmidt B, Sautter-Bihl ML.: Clinical relevance of positron emission tomography (PET) in treatment control and relapse of Hodgkin's disease. Strahlenther Onkol. 2001;177:138-44.

de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK.: 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2001;12:29-37.

Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P, Balzarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G.: Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? Br J Haematol. 2001;115:272-8.

Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C, Dohmen BM, Baumann C, Kopp A, Bares R, Claussen CD, Kanz L, Bokemeyer C.: Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. Oncol Rep. 2001 ;8:1393-9.



© journal 2001 - 2004
ONKOLOGIE