

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I

Hämatologie und Onkologie

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Therapie-assoziierte Mortalität bei Patienten mit
fortgeschrittenen Stadien Hodgkin Lymphom: Eine
Analyse der German Hodgkin Study Group (GHSG)

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Diana Dessy Yetty Wongso

aus Jakarta, Indonesien

promoviert am

26. Februar 2014

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

2014

Druck und Bindung: Copy-Star Druck und Werbung GmbH

Zülpicher Straße 184. 50937 Köln

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. A. Engert

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. W. Lehmacher

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Professor Dr. A. Engert, A. Plütschow

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 04.09.2013

Diana Dessy Yetty Wongso

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit in den die Patienten betreuenden Kliniken und Praxen ermittelt.

Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. A. Engert für die Möglichkeit diese Arbeit durchzuführen, die hervorragende wissenschaftliche Betreuung und die stets wertvollen Ratschläge.

Für ihre stetige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft während dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Michael Fuchs und Herrn Professor Dr. P. Borchmann bedanken.

Desweiteren bedanke ich mich bei Frau Annette Plütschow, die mich immer tatkräftig bei jeglichen statistischen Fragen unterstützt hat, sowie bei allen Mitarbeitern der German Hodgkin Study Group (GHSg) der Uniklinik Köln für ein sehr freundliches und kollegiales Arbeitsklima.

Mein tief empfundener Dank gilt meinen Eltern und Geschwistern, die mir durch ihre jahrelangen Unterstützung und Motivation die Anfertigung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	2
1 EINLEITUNG	4
1.1 Hodgkin Lymphom.....	4
1.2 Therapie und Prognose	9
1.3 Fortgeschrittenen Stadien.....	11
1.4 Toxizität von BEACOPP _{eskaliert}	17
1.5 Fragestellung der Arbeit.....	18
2 MANUSKRIFT	19
3 DISKUSSION.....	27
4 ZUSAMMENFASSUNG	30
5 LITERATURVERZEICHNIS.....	32

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison
CRP	C-reaktives Protein
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FFTF	Freedom from treatment failure
G-CSF	Granulocyte -Colony Stimulating Factor
GELA/EORTC	Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte / European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GHSB	German Hodgkin Study Group
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HL	Hodgkin Lymphom
MOPP	Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazine, Prednison
OS	Overall survival
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survival

TRM Treatment related mortality

WHO World Health Organization

1 EINLEITUNG

1.1 Hodgkin Lymphom

Das Hodgkin Lymphom ist eine relativ seltene maligne Erkrankung der Lymphknoten und des lymphatischen Systems. Es macht etwa 10% aller Lymphomerkrankungen aus und 0.6% aller neudiagnostizierten Krebserkrankungen pro Jahr (31) und zählt im jungen Erwachsenenalter zu einer der häufigsten malignen Erkrankungen (39). Die Inzidenz der Erkrankung in den industrialisierten Ländern ist mit 2-3 Neuerkrankungen auf 100.000 Personen pro Jahr eher niedrig. Männer sind häufiger betroffen, mit einem Verhältnis von 3:2 im Vergleich zu Frauen. Bei der Erkrankung besteht eine zweigipflige Altersverteilungskurve. Ein größerer Gipfel sieht man im jungen Erwachsenenalter (um das 30. Lebensjahr) und ein kleinerer bei älteren Patienten (um das 60. Lebensjahr). Prinzipiell ist die Krankheit aber auch in jedem Lebensalter zu finden.

Benannt wurde diese Krankheit nach dem englischen Arzt Sir Thomas Hodgkin, der im Jahre 1832 die Erkrankung erstmalig beschreibt (28). Die Erkrankung besitzt eine einzigartige zelluläre Zusammensetzung, bestehend aus einkernigen Hodgkin-Zellen, mehrkernigen Sternberg-Reed-Riesenzellen und zahlreichen entzündlichen Zellen, die sogenannten reaktiven „Bystander-Zellen“. Die Hodgkin-Zellen und Sternberg-Reed-Riesenzellen werden zusammengefasst als Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS-) Zellen bezeichnet. Sie machen nur einen sehr kleinen Teil des Lymphoms aus und sind monoklonale Zellen, die ihren Ursprung in B-Lymphozyten aus den Keimzentren der Lymphknoten haben. Der Nachweis von diesen HRS-Zellen charakterisiert histologisch die Erkrankung und ist ausschlaggebend für die Unterscheidung des Hodgkin Lymphoms von der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome.

Ätiologie und Entstehung des Hodgkin Lymphoms sind bis heute weitgehend unbekannt. Verschiedene Risikofaktoren werden für die Entstehung der Erkrankung diskutiert. Zum einen könnten genetische Faktoren eine Rolle für die Entwicklung eines Hodgkin Lymphoms spielen. Das Risiko ist bei Verwandten von Hodgkin Patienten insgesamt höher als bei der

Allgemeinbevölkerung (24, 25). Geschwister haben ein 7-fach höheres Risiko und ein monozygoter Zwilling eines Patienten besitzt sogar ein 100-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Hodgkin Lymphom zu erkranken (27, 35). Das Epstein-Barr-Virus (EBV) wird ebenfalls als möglicher Auslöser diskutiert. Bis zu 40 Prozent aller Hodgkin-Fälle werden mit dem Virus assoziiert (29, 36). Allerdings kann das Hodgkin Lymphom auch auftreten, ohne dass eine EBV-Infektion vorgelegen hat. Eine erhöhte Inzidenz der Erkrankung wird außerdem bei verschiedenen Störungen des Immunsystems gesehen. Dies lässt vermuten, dass eine Immunschwäche bei der Entstehung der Erkrankung ebenfalls eine Rolle spielt. Patienten nach einer Organ- oder Knochenmarktransplantation haben ein zweifach erhöhtes Risiko für die Erkrankung im Vergleich mit der Normalbevölkerung (37). Bei HIV-infizierten Patienten zeigt sich sogar ein 11.5-fach erhöhtes Risiko (18, 22, 23). Es wird auch ein vermehrtes Auftreten bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen, wie rheumatoide Arthritis, Sarkoidose, Sjögren-Syndrom und systemischer Lupus erythematodes berichtet (33). Außerdem ist das Rauchen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Hodgkin Lymphom vergesellschaftet (2, 10). Die durch Rauchen induzierte Immunsuppression könnte hierbei eine mögliche Erklärung sein.

Typische Symptome für die Erkrankung sind schmerzlose geschwollene Lymphknoten. Zervikale (ca. 70% der Fälle) und mediastinale Lymphknoten (ca. 60%) sind am häufigsten betroffen; auch axilläre, abdominale oder inguinale Lymphknoten können befallen sein. Die tastbaren Lymphknoten werden meist als derb und von gummiartiger Konsistenz beschrieben. Häufig treten auch unspezifische Symptome auf. Hierzu zählen Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (sog. B-Symptomatik) sowie Abgeschlagenheit oder unklarer Juckreiz. Gelegentlich berichten auch Patienten vom Pel-Ebstein-Fieber, das durch relativ typische wellenförmige subfebrile Temperaturen gekennzeichnet wird. Ein starkes Schmerzempfinden in der Nähe der befallenen Lymphknoten nach Alkoholgenuss, der sog. Alkoholschmerz, ist ebenfalls ein charakteristisches aber seltenes Symptom für diese Erkrankung. Die Inzidenz wird mit circa 17% berichtet (30). Der Mechanismus hinter diesem Phänomen ist unbekannt.

Spezifische Laborparameter für das Hodgkin Lymphom sind nicht beschrieben. Häufige Laborbefunde sind z.B. BSG- oder CRP-Erhöhung, Leukozytose, Neutrophilie, Lymphopenie und Eosinophilie. Diese sind allerdings nicht zwingend vorhanden.

Die Diagnose des Hodgkin Lymphoms erfolgt durch die Biopsie eines befallenen Lymphknotens und anschließende histopathologische Untersuchung dieses Gewebes. Die histologische Klassifikation des Hodgkin Lymphoms erfolgt dann anhand der WHO-Klassifikation:

1. Das noduläre Lymphozyten-prädominante Hodgkin Lymphom (NLPHL; Synonyme: LPHD, noduläres Paragranulom) macht ca. 5 Prozent der Fälle aus.
2. Das klassische Hodgkin Lymphom (cHL) (ca. 95 Prozent der Fälle), wird in vier histologische Subtypen unterteilt:
 - a) Nodulär-sklerosierender Typ (NS): 65% der Fälle
 - b) Mischtyp (MC): 25% der Fälle
 - c) Lymphozytenreicher Typ (LR): 4% der Fälle
 - d) Lymphozytenarmer Typ (LD): 1% der Fälle

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Cotswold-modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation (8, 34), welche in Tabelle 1 dargestellt ist.

Tabelle 1: Cotswold-modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium I	Befall einer Lymphknotenregion oder Ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells

	oder Lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe
Zusatz A	Es liegen keine B-Symptome vor
Zusatz B	Es liegen B-Symptome (Fieber > 38°C u./o. Nachtschweiß u./o. Gewichtsverlust) vor

Zum lymphatischen System werden gezählt: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Blinddarm und die Peyer-Plaques.

Zusätzlich werden weitere, genau definierte **Risikofaktoren (a-d)** zur Therapieentscheidung berücksichtigt:

- a. Drei oder mehr Lymphknotenareale sind betroffen (Lymphknotenareale entsprechen nicht der Lymphknotenregion in der Ann-Arbor Einteilung, sondern umfassen zum Teil mehrere Lymphknotenregionen)
- b. Hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit (≥ 50 mm/h bei A-Symptomen, ≥ 30 mm/h wenn B-Symptome vorhanden sind)
- c. Großer Mediastinaltumor: gemessen im Röntgenbild des Brustkorbs; der Tumor gilt als groß, wenn er ein Drittel des Brustkorbquerdurchmessers oder mehr misst.
- d. Extranodalbefall: Umschriebene Beteiligung von extralymphatischem Gewebe, entweder durch direktes Einwachsen aus einem beteiligten Lymphknoten oder mit engem anatomischen Bezug.

Aufgrund der oben genannten Punkte erfolgt eine Unterteilung zwischen frühen, intermediären und fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin Lymphoms

(Tabelle 2). Gemäß dieser Einteilung wird eine stadiengerechte Therapie durchgeführt.

Tabelle 2: Einteilung der Risikogruppen

Frühe Stadien	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium IA/B ohne Risikofaktoren • Stadium IIA/B ohne Risikofaktoren
Intermediäre Stadien	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium IA/B und Stadium IIA mit einem oder mehreren Risikofaktoren (a-d) • Stadium IIB mit den Risikofaktoren a,b (≥ 3 befallene Lymphknotenareale u./o. hohe BSG)
Fortgeschrittene Stadien	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium IIB mit den Risikofaktoren c,d (großer Mediastinaltumor u./o. Extranodalbefall) • Stadium III A/B • Stadium IV A/B

1.2 Therapie und Prognose

Ohne adäquate Behandlung würden 90% der Patienten mit Hodgkin Lymphom in den ersten drei Jahren sterben. In den letzten Jahrzehnten hat allerdings die Therapie des Hodgkin Lymphoms einen deutlichen Fortschritt erfahren (5, 14, 38). Durch die ständige Verbesserung der Stadien-adaptierten Therapiestrategien ist das Hodgkin Lymphom aktuell eine der malignen Tumorerkrankungen mit den besten Heilungsraten. Dies ist hauptsächlich durch den Einsatz intensivierter Polychemotherapie in Kombination mit Strahlentherapie ermöglicht.

Im Jahre 1964 beschrieb DeVita mit dem MOPP-Schema (Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin, Prednison; Tabelle 3) erstmals eine erfolgreiche Therapie auch von Hodgkin Patienten in fortgeschrittenen Stadien (12). In den siebziger Jahren entwickelte dann Bonadonna das weniger toxische ABVD-Schema (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; Tabelle 4) (4). Diese Polychemotherapien haben dazu beigetragen, dass die Prognose von Hodgkin Patienten eindeutig verbessert werden konnte. Heutzutage können über 80 Prozent aller Patienten mit Hodgkin Lymphom geheilt werden. In den frühen Stadien sind es sogar über 90 Prozent.

Tabelle 3: MOPP

<u>MOPP</u>			
Mechlorethamin	6 mg/m ²	i.v.	Tag 1+8
Vincristin	1.4 mg/m ²	i.v.	Tag 1+8
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1-14
Prednison	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1-14
<i>Wiederholung an Tag 29</i>			

Tabelle 4: ABVD

<u>ABVD</u>			
Adriamycin	25 mg/m ²	i.v.	Tag 1+15
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 1+15
Vinblastin	6 mg/m ²	i.v.	Tag 1+15
Dacarbazin	375 mg/m ²	i.v.	Tag 1+15
 <i>Wiederholung an Tag 29</i>			

1.3 Fortgeschrittenen Stadien

Allerdings waren die Ergebnisse bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien Hodgkin Lymphom weiterhin nicht sehr erfreulich. Mitte der siebziger Jahre war das MOPP- bzw. COPP-Schema der Therapiestandard für diese Patienten. Mit MOPP konnten nur etwa 50 Prozent der Patienten langfristig geheilt werden (12). Nach der Einführung von ABVD beim Hodgkin Lymphom wurde zwischen MOPP und MOPP/ABVD in einer Studie verglichen (3). Die alternierende Therapie mit MOPP/ABVD war der alleinigen Therapie mit MOPP sowohl in der Progressionsfreiheit (64,6% vs. 35,9%) als auch im Gesamtüberleben (83,9% vs. 63,9%) deutlich überlegen.

Es wurde danach ABVD allein gegen MOPP und MOPP/ABVD verglichen (7). Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Überlegenheit des ABVD-Schemas, so dass dieses weitgehend als Standardtherapie der fortgeschrittenen Stadien Hodgkin Lymphoms betrachtet wurde. Ein wichtiger Vorteil dieser Therapie ist ihre gute Tolerabilität. Die Ergebnisse waren allerdings weiterhin noch nicht befriedigend.

Aus diesem Grund wurde lange Zeit versucht, eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse bei diesen Patienten zu erzielen.

Ende der neunziger Jahre wurde das Therapieprotokoll BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison) durch die GHSG (German Hodgkin Study Group) eingeführt. Das Schema beinhaltet bis auf Vinblastin und Dacarbazine fast die gleichen Substanzen wie COPP/ABVD (siehe hierzu Tabelle 5), allerdings in unterschiedlicher Dosis und Zeitabfolge. Die im Rezidiv wirksame Substanz Etoposid wurde darüber hinaus dem Schema hinzugefügt (Tabelle 6).

Tabelle 5: COPP/ABVD

<u>COPP/ABVD</u>			
Cyclophosphamid	650 mg/m ²	i.v.	Tag 1+8
Vincristin	1.4 mg/m ²	i.v.	Tag 1+8
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1-14
Prednison	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1-14
Adriamycin	25 mg/m ²	i.v.	Tag 29+43
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 29+43
Vinblastin	6 mg/m ²	i.v.	Tag 29+43
Dacarbazin	375 mg/m ²	i.v.	Tag 29+43
<i>Wiederholung an Tag 57</i>			

Tabelle 6: BEACOPP_{basis}

<u>BEACOPP_{basis}</u>			
Cyclophosphamid	650 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Adriamycin	25 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	Tag 1-3
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1-7
Prednison	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1-14
Vincristin	1.4 mg/m ²	i.v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 8
<i>Wiederholung an Tag 22</i>			

In der HD9-Studie wurden BEACOPP_{basis} und BEACOPP_{eskaliert} (in der Dosis für Adriamycin, Cyclophosphamid und Etoposid gesteigert, siehe hierzu Tabelle 7) gegen den derzeitigen Standard in Deutschland COPP/ABVD untersucht. Es zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die Therapie mit acht Zyklen BEACOPP_{eskaliert} mit einem Fünf-Jahres-FFTF (freedom from treatment failure) von 87 Prozent und einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 91 Prozent (13). Auch die Auswertung nach 10 Jahren (mediane Nachbeobachtungszeit: 111 Monate) zeigte einen signifikanten Vorteil von BEACOPP_{eskaliert} mit einem FFTF von 82% und ein OS (overall survival) von 86% (19). Seitdem ist das BEACOPP_{eskaliert}-Schema die Standardtherapie bei Patienten unter 60 Jahren mit fortgeschrittenen Stadien Hodgkin Lymphom in Deutschland.

Tabelle 7: BEACOPP_{eskaliert}

<u>BEACOPP_{eskaliert}</u>			
Cyclophosphamid	1250 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Adriamycin	35 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid	200 mg/m ²	i.v.	Tag 1-3
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1-7
Prednison	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1-14
Vincristin	1.4 mg/m ²	i.v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 8
<i>Wiederholung an Tag 22</i>			

In der darauffolgenden HD12-Studie für fortgeschrittenen Stadien HL wurden zwei Chemotherapien miteinander verglichen (8 x BEACOPP_{eskaliert} vs. 4 x BEACOPP_{eskaliert} + 4 BEACOPP_{basis}). Allerdings konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden, dass eine Deeskalation der Therapie auf 4 Zyklen

BEACOPP_{eskaliert} und 4 Zyklen BEACOPP_{basis} zu einer signifikanten Reduktion der Therapie-assoziierten Toxizität führt. Die Ergebnisse belegten ebenfalls, dass ein Wegfall der Strahlentherapie bei Patienten mit Resttumoren nicht möglich war. Daher sind alternative Strategien zur Verbesserung der Risiko-Nutzen-Ratio in der Therapie des fortgeschrittenen Stadien HL weiterhin erforderlich.

In der Folgestudie HD15 wurde daher sechs Zyklen BEACOPP_{eskaliert} und das zeitlich gekürzte BEACOPP₁₄-Schema (Tabelle 8), bei dem die BEACOPP-Zyklen in Basisdosierung im 14- tägigen statt 21-tägigen Rhythmus gegeben wurden, mit dem Standard mit acht Zyklen BEACOPP_{eskaliert} verglichen.

Tabelle 8: BEACOPP₁₄

<u>BEACOPP₁₄</u>			
Cyclophosphamid	650 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Adriamycin	25 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	Tag 1-3
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1-7
Prednison	80 mg/m ²	p.o.	Tag 1-7
Vincristin	1.4 mg/m ²	i.v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 8
<i>Wiederholung an Tag 15</i>			

Die vor kurzem publizierte Endauswertung der Studie zeigte bei 2,126 eingeschlossenen Patienten eine signifikante Überlegenheit sowohl der Tumorkontrolle als auch im Gesamtüberleben für Patienten, die nur 6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} erhalten hatten. Das 5-Jahres FFTF betrug 89,3% mit 6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert}, im Vergleich zu 84,4% mit 8 Zyklen und 85,4%

mit 8 Zyklen BEACOPP₁₄. Dieser Vorteil zeigt sich auch im OS (95,3% für 6x BEACOPP_{eskaliert} gegenüber 91,9% für 8x) (20).

Des Weiteren wurde in der HD15-Studie die PET (Positronen-Emissions-Tomographie) zum ersten Mal als diagnostisches Kriterium beim Hodgkin Lymphom eingesetzt. Eine Bestrahlung erfolgte nur bei Resttumoren $\geq 2,5$ cm, die nach Beendigung der Chemotherapie noch eine PET-Positivität zeigten. Es zeigte sich, dass bei PET-negativen Patienten nach 6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} auf die Radiotherapie verzichtet werden kann, ohne dabei das Risiko für Progression oder frühes Rezidiv zu erhöhen (32).

Aufgrund der Ergebnisse der HD9- und HD15-Studie besteht die Standardtherapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms heute in der Gabe von sechs Zyklen BEACOPP_{eskaliert} mit einer anschließenden Bestrahlung von PET-positivem Tumorgewebe $\geq 2,5$ cm.

In der aktuell laufenden HD18-Studie für fortgeschrittene Stadien wird versucht, eine an das frühe Ansprechen angepasste Therapie durchzuführen. Dazu wird nach zwei Zyklen BEACOPP_{eskaliert} eine PET-Untersuchung durchgeführt. Je nach Ergebnis des PETs wird die Therapie intensiviert oder reduziert. Damit wird eine dem Risikoprofil des Patienten angepasste Therapie untersucht und es werden nur diejenigen Patienten intensiv weiterbehandelt, die ein unzureichendes Ansprechen zeigen. Dabei soll die Toxizität der Therapie für Patienten mit gutem Ansprechen vermindert werden, ohne die Therapiewirksamkeit dabei zu beeinträchtigen. Das Ergebnis dieser Studie ist noch abzuwarten.

Die Stadien-adaptierte Therapieempfehlung bei der Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms von Patienten zwischen 18 und 60 Jahren sehen aktuell wie in Tabelle 9 abgebildet aus.

Tabelle 9: Therapiempfehlungen für das Hodgkin Lymphom

Risikogruppen („Stadien“)	Stadium	Standardtherapie
Frühe Stadien	<ul style="list-style-type: none"> • I und II ohne RF 	2 x ABVD + 20 Gy IF-RT (21)
Intermediäre Stadien	<ul style="list-style-type: none"> • IA/B und IIA mit RF a-d • IIB mit RF a,b 	2 x BEACOPP _{eskaliert} + 2 x ABVD + 30 Gy IF-RT (42)
Fortgeschrittene Stadien	<ul style="list-style-type: none"> • IIB mit RF c,d • III und IV 	6 x BEACOPP _{eskaliert} + 30 Gy RT auf PET-positive Reste $\geq 2,5$ cm (20)

1.4 Toxizität von BEACOPP_{eskaliert}

BEACOPP_{eskaliert} ist eine hochwirksame Chemotherapie, die sowohl eine exzellente Tumorkontrolle als auch ein gutes Gesamtüberleben bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin Lymphoms zeigt. Allerdings ist dieses intensivierete Therapieregime mit mehr Akut- und Langzeittoxizitäten assoziiert.

Akute Toxizitäten beinhalten vor allem hämatologische Toxizitäten (Leukopenie, Thrombopenie und Anämie), sowie die neutropenischen Infektionen und die meist damit verbundene Therapie-assoziierte Mortalität (TRM: treatment related mortality) (17).

Ein gehäuftes Auftreten von sekundären Neoplasien gehört zu den bekannten Langzeittoxizitäten unter BEACOPP_{eskaliert}. Dazu zählen hämatologische Neoplasien wie die akute myeloische Leukämie (AML), die myelodysplastischen Syndrome (MDS) und Non-Hodgkin-Lymphome sowie solide Tumore wie das Mammakarzinom, das Bronchialkarzinom und das Kolonkarzinom (15, 40). Darüber hinaus kann es zu Organtoxizitäten im Sinne von kardialen und/oder pulmonalen Erkrankungen, sowie Fatigue und Infertilität der meist jungen Patienten kommen.

Verschiedene Maßnahmen werden unternommen, um diese Toxizitäten zu vermindern. So wird zum Beispiel durch Antibiotika-Prophylaxe und den Einsatz von Wachstumsfaktoren wie G-CSF (Granulocyte-Colony-Stimulating Factor) versucht, akute Hämatotoxizitäten und Infektionen zu senken.

Das Ziel aktueller klinischer Studien der GHSG besteht generell weiter darin herauszufinden, ob eine Reduktion der Therapieintensität und -toxizität ohne eine Beeinträchtigung der guten Therapiewirksamkeit und Tumorkontrolle, möglich sei.

1.5 Fragestellung der Arbeit

Die hohe therapeutische Effektivität von BEACOPP_{eskaliert} bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien Hodgkin Lymphom wird mit mehr therapiebedingten Akut- und Spät komplikationen assoziiert.

Die Therapie-assoziierte Mortalität (TRM) wird als ein Bedenken bei diesem Therapieschema gesehen. In der Literatur wird eine Rate von bis zu 3% beschrieben (6, 11, 19, 20, 41). Dies führt unter anderem dazu, dass im englischen Sprachraum hauptsächlich das ABVD-Schema als Standard in fortgeschrittenen Stadien HL statt BEACOPP angewandt wird.

Die Therapie-assoziierte Mortalität unter BEACOPP_{eskaliert} wird in der vorliegenden Arbeit daher genauer untersucht.

Ziel dieser Arbeit war, ein besseres Verständnis für Therapie-assoziierte Mortalität unter BEACOPP_{eskaliert} zu entwickeln und mögliche Supportivmaßnahmen und Therapiestrategien für die Patienten zu diskutieren. Dabei waren folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie sind die Inzidenz und klinischen Eigenschaften der Patienten mit Therapie-assoziierte Mortalität unter BEACOPP_{eskaliert}?
2. Was sind die wichtigsten Risikofaktoren für eine TRM unter BEACOPP_{eskaliert}?
3. Was sind mögliche Supportivmaßnahmen und Begleittherapien, die einer TRM entgegenwirken können?

Treatment-Related Mortality in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: An Analysis of the German Hodgkin Study Group

Diana Wongso, Michael Fuchs, Annette Plütschow, Beate Klimm, Stephanie Sasse, Bernd Hertenstein, Georg Maschmeyer, Tom Vieler, Ulrich Dührsen, Walter Lindemann, Walter Aulitzky, Volker Diehl, Peter Borchmann, and Andreas Engert

Diana Wongso, Michael Fuchs, Annette Plütschow, Beate Klimm, Stephanie Sasse, Volker Diehl, Peter Borchmann, and Andreas Engert, University Hospital of Cologne, Cologne; Bernd Hertenstein, Klinikum Bremen Mitte, Bremen; Georg Maschmeyer, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam; Tom Vieler, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel; Ulrich Dührsen, University Hospital Essen, Essen; Walter Lindemann, Katholisches Krankenhaus Hagen, Hagen; and Walter Aulitzky, Robert Bosch Hospital, Stuttgart, Germany.

Published online ahead of print at www.jco.org on June 24, 2013.

Supported by the Deutsche Krebshilfe, Swiss Federal Government, and Bundesministerium für Bildung und Forschung, Germany, which provided support for the German Hodgkin Study Group.

Presented in part at the 17th Congress of the European Hematology Association, Amsterdam, the Netherlands, June 14-17, 2012, and the Annual Meeting of the Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Stuttgart, Germany, October 19-23, 2012.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Andreas Engert, MD, Department of Internal Medicine I, Cologne University Hospital, Kerpener Str. 62, 50924 Cologne, Germany; e-mail: a.engert@uni-koeln.de.

© 2013 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/13/3122w-2819w/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2012.47.9774

A B S T R A C T

Purpose

The introduction of BEACOPP^{escalated} (escalated-dose bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) has significantly improved tumor control and overall survival in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma. However, this regimen has also been associated with higher treatment-related mortality (TRM). Thus, we analyzed clinical course and risk factors associated with TRM during treatment with BEACOPP^{escalated}.

Patients and Methods

In this retrospective analysis, we investigated incidence, clinical features, and risk factors for BEACOPP^{escalated}-associated TRM in the German Hodgkin Study Group trials HD9, HD12, and HD15.

Results

Among a total of 3,402 patients, TRM of 1.9% (64 of 3,402) was mainly related to neutropenic infections ($n = 56$; 87.5%). Twenty of 64 events occurred during the first course of BEACOPP^{escalated} (31.3%). Higher risk of TRM was seen in patients age ≥ 40 years with poor performance status (PS) and in patients age ≥ 50 years. PS and age were then used to construct a new risk score; those with a score ≥ 2 had TRM of 7.1%, whereas patients who scored 0 or 1 had TRM of 0.9%.

Conclusion

The individual risk of TRM associated with BEACOPP^{escalated} can be predicted by a simple algorithm based on age and PS. High-risk patients should receive special clinical attention.

J Clin Oncol 31:2819-2824. © 2013 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Hodgkin lymphoma (HL) has become one of the most curable cancers in adults because of improved irradiation techniques and development of multi-agent chemotherapy such as MOPP (mechlorethamine, vincristine, procarbazine, and prednisone) and ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine).¹⁻⁴ With the introduction of BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone), outcome for patients with advanced-stage HL was further improved, resulting in a 10-year freedom from treatment failure of 82% and overall survival (OS) of 86% when treated with eight cycles of the escalated version.^{5,6} Because BEACOPP^{escalated} (escalated-dose BEACOPP) was associated with more acute hematologic toxicity and possibly more infertility compared with ABVD, the

German Hodgkin Study Group (GHSG) follow-up trials for advanced-stage HL focused on further optimizing this therapy while maintaining efficacy.

To better understand TRM associated with BEACOPP^{escalated} and identify incidence, clinical features, and potential risk factors, we performed this retrospective analysis including all 3,402 patients with advanced-stage HL receiving BEACOPP^{escalated} in the GHSG multicenter trials HD9, HD12, and HD15.⁶⁻⁸

PATIENTS AND METHODS

Patients

Between 1993 and 2008, a total of 3,564 patients were treated with BEACOPP^{escalated} in the GHSG multicenter clinical trials HD9 (1993 to 1998), HD12 (1999 to 2003), and HD15 (2003 to 2008); 162 patients did not qualify according to protocol-defined inclusion or exclusion criteria (eg, incorrect diagnosis, incorrect staging). Thus,

3,402 patients (HD9, n = 439; HD12, n = 1,569; HD15, n = 1,394) were included and fully assessable for our analysis (Appendix Figure A1, online only). Only newly diagnosed patients with histologically proven HL in advanced stages were included. Review of biopsy specimens by a panel of expert lymphoma pathologists was part of the protocol. There were only subtle differences in the definition of advanced stage over time.⁵⁻⁸ Patients had stage IIB disease with large mediastinal mass and/or extranodal lesions or stage III or IV disease in the HD12 (1999 to 2003) and HD15 (2003 to 2008) trials. Because of a slight difference in the definition of advanced stage at that time, patients with the following stages were included in the HD9 trial (1993 to 1998): stage IIB or IIIA with large mediastinal mass or extranodal lesions or massive splenic involvement, stage IIIA with elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) or \geq three involved nodal areas, and stage IIIB or IV. All patients had to have Karnofsky performance status (PS) \geq 70% (HD9) or WHO or Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS \leq 2 (HD12 and HD15) and were age 16 to 65 years (HD9 and HD12) or 18 to 60 years (HD15). All patients had to be free from concurrent disease disallowing protocol treatment. Patients with chronic obstructive pulmonary disease with global insufficiency, symptomatic coronary heart disease, cardiomyopathy or cardiac insufficiency, serious uncontrolled hypertension, uncontrollable infection, HIV positivity, or poor liver or kidney function (except as a result of HL) were excluded from the trials. Well-controlled diabetes, nicotine abuse, or need for concomitant medication did not lead to immediate exclusion from the trials. Patients were registered and treated in 408 hospitals and practices in Germany, the Czech Republic, Switzerland, Austria, and the Netherlands.

Study Design

Details of study design and statistics have been published elsewhere.^{5,7,8} In brief, patients in HD9⁵ were randomly assigned to either eight alternating COPP/ABVD cycles, eight cycles of BEACOPP_{baseline}⁶ or eight cycles of BEACOPP_{escalated}.⁷ Additional radiotherapy was administered to initial bulk and residual tumors after completion of chemotherapy. In the four-arm HD12⁷ trial, patients were randomly assigned in a 2 × 2 factorial design to eight cycles of BEACOPP_{escalated} or four cycles of BEACOPP_{escalated} followed by four cycles of BEACOPP_{baseline}. The second question in this trial addressed the role of radiotherapy (30 Gy for residual disease or no radiotherapy). In the HD15 study,⁸ patients were randomly assigned to one of three regimens: eight cycles of BEACOPP_{escalated}, six cycles of BEACOPP_{escalated} or eight cycles of BEACOPP₁₄ (baseline version of BEACOPP, given every 14 days).⁹ Additional radiotherapy was administered to patients with positron emission tomography-positive residual lymphoma after the end of chemotherapy.¹⁰ Importantly, dose reduction for subsequent cycles as predefined in all GHSG study protocols for advanced-stage HL was mandatory in cases of toxicity. The study designs are presented in Appendix Figure A2 (online only).

Definitions and Statistical Methods

TRM was defined as death after start of treatment with BEACOPP_{escalated} with cause of death assessed as at least possibly associated with BEACOPP_{escalated}. Mortality occurring after completion of treatment was also considered as TRM, if the cause was likely related to BEACOPP_{escalated}.

All statistical analyses were performed using SAS software (version 9.2; SAS Institute, Cary, NC). Demographics and disease characteristics were summarized using descriptive statistics. OS curves were estimated according to the Kaplan-Meier method, and differences between groups were analyzed using the log-rank test, with hazard ratios (HRs) and 95% CIs calculated from a Cox regression model.

Explorative logistic regression analyses of the binary response variable TRM (no v yes) in univariate and multivariate fashions were performed to detect associations between known risk factors for treatment failure and TRM risk. The following covariates were included: age 1 (< 40 v \geq 40), age 2 (< 50 v \geq 50), sex (female v male), ECOG (0 or 1 v 2) or Karnofsky PS (\geq 80% v < 80%), clinical stage (I to III v IV), B symptoms (absent v present), large mediastinal mass (absent v present), high ESR (no v yes), number of involved lymph node areas (\leq two v \geq three), extranodal involvement (no v yes), organ involvement (no v yes), and International Prognostic Score (IPS; \leq 2 v > 2). Risk factors with univariate *P* values < .1 were included as predictor variables of interest in a multivariate logistic regression. Using backward selection,

Potential Risk Factor for TRM	No.	%
Age, years		
\geq 40	1,130 of 3,402	33.2
\geq 50	496 of 3,402	14.6
\geq 60	126 of 3,402	3.7
Male sex	2,077 of 3,402	61.1
ECOG PS of 2 or Karnofsky PS < 80%	193 of 3,384	5.7
Stage IV disease	1,175 of 3,402	34.5
B symptoms	2,308 of 3,402	67.8
Large mediastinal mass	980 of 3,377	29.0
High ESR*	2,246 of 3,393	67.8
No. of involved lymph node areas \geq three	2,860 of 3,396	84.2
Extranodal involvement	723 of 3,393	21.3
Organ involvement	1,261 of 3,402	37.1
IPS \geq 3	1,151 of 3,309	37.6

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IPS, International Prognostic Score; PS, performance status; TRM, treatment-related mortality.
*ESR \geq 50 mm per hour. If B symptoms present, \geq 30 mm per hour.

effects not meeting the .05 significance level were removed from the model. The final model was used to calculate odds ratio estimates and 95% confidence limits as well as two-sided *P* values based on the Wald test.¹¹

RESULTS

Patient Characteristics

Patient characteristics are listed in Table 1. In brief, there were more men than women (61.1% v 38.9%); 33.2% of the patients were age \geq 40 years, and 126 patients (3.7%) were age \geq 60 years. Clinical stage IV disease was seen in > one third of patients (34.5%), and most patients (67.8%) presented with B symptoms at the time of diagnosis. Most patients had good PS; only 5.7% had Karnofsky PS < 80% or WHO/ECOG PS of 2. A large mediastinal mass (\geq one third of maximum transverse diameter of thorax), organ involvement, or IPS¹² of \geq 3 was present in approximately one third of patients, respectively. There were no significant differences in the baseline characteristics of patients among the three trials.

TRM

The overall TRM associated with BEACOPP_{escalated} was 1.9% (64 of 3,402 patients; HD9, n = 6 of 439; HD12, n = 38 of 1,569; HD15, n = 20 of 1,394). Nearly one third of all TRM events (20 of 64) occurred during the first course of treatment. The median age of patients suffering from TRM was 50 years (range, 17 to 64 years), as compared with 33 years (range, 16 to 65 years) in the whole group. The risk for TRM significantly increased with age, ranging from 0.7% in patients age < 40 to 2.5% in patients age 40 and 49, 3.8% in those age 50 to 59, and 14.3% in patients age > 60 years (Fig 1A; Appendix Table A1, online only).

Causes of TRM

Neutropenic infection represented the most common cause of TRM (n = 56; 87.5%) and was often related to bacterial or fungal agents. For 26 patients, type of fatal infection was not specified. In

TRM in Patients With Advanced-Stage HL Treated With BEACOPP_{escalated}

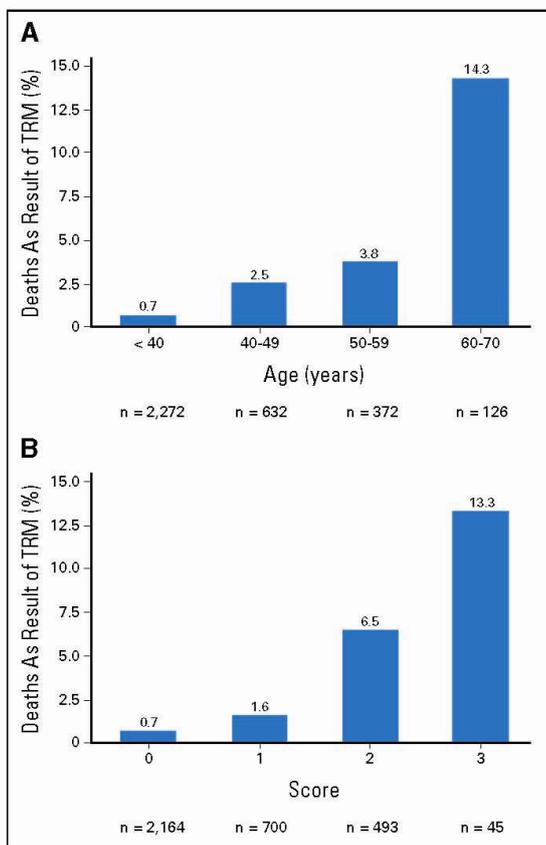


Fig 1. Treatment-related mortality (TRM) according to risk groups: (A) age at diagnosis; (B) TRM risk score.

patient cases of proven bacterial TRM (n = 15), there was no difference in the rate of Gram-positive and Gram-negative infections. Fungal infections (n = 12) included *Pneumocystis* pneumonia, candidiasis, and aspergillosis. Only one patient died as a result of proven viral infection (cytomegalovirus pneumonia). A small number of patients developed fatal complications related to other causes such as cardiovascular events (n = 3), bleeding in thrombocytopenia (n = 3), or pulmonary failure (n = 2).

Risk Factors for TRM

Univariate analyses of possible association between TRM and known risk factors for treatment failure showed six-fold higher TRM in patients age ≥ 40 years; the risk was increased four-fold in patients with poor PS (ECOG of 2 or Karnofsky < 80%) and three-fold in patients with an IPS ≥ 3 when compared with patients who did not present with these risk factors. Presence of B symptoms and three or more involved lymph node areas were also associated with increased risk of TRM, but they were significant only at a level of α = 10% (P = .0788 and .0855, respectively). Sex, Ann Arbor stage, and other known risk factors such as extranodal involvement, large mediastinal tumor,

Effect (yes v no)	OR Estimate	95% CI	P
Age ≥ 40 years	3.057	1.442 to 6.479	.0035
Age ≥ 50 years	2.526	1.276 to 5.000	.0078
ECOG PS of 2 or Karnofsky PS < 80%	4.049	2.055 to 7.977	< .001

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; OR, odds ratio; PS, performance status; TRM, treatment-related mortality.

or elevated ESR were not associated with increased risk (Appendix Table A1, online only).

In the multivariate analysis of risk factors associated with TRM, age and poor PS were the only significant prognostic factors for TRM (Table 2). It should be noted that age ≥ 50 years and age ≥ 40 years are separate prognostic factors in this model.

TRM Score

To further assess the prognostic value of the multivariate model, patients were grouped according to absence or presence of prognostic factors before start of therapy. An increased risk for TRM was seen in patients age 40 to 49 years who had poor PS and in patients age ≥ 50 years (Table 3).

On the basis of these results, a risk score for TRM in patients with advanced-stage HL receiving BEACOPP_{escalated} was developed (Table 4). Age at HL diagnosis defined a score with three possible values: 0, 1, and 2 for patients age < 40, patients age 40 to 49, and patients age ≥ 50 years, respectively. ECOG/Karnofsky PS defined a binary score of 0 for patients with good performance or 1 for those with ECOG of 2 or Karnofsky < 80%. For each patient, the individual TRM risk score was obtained by adding the scores for age and PS. Scores 0, 1, 2, and 3 were obtained by 63.6%, 20.6%, 14.5%, and 1.3% of all patients, respectively. From the data presented, TRM was 0.7% or 1.6% for patients scoring 0 or 1, respectively. TRM was markedly higher in those with risk scores of 2 (6.5%) and highest in patients who scored 3 (13.3%; Fig 1B).

OS According to TRM Score

Analysis of OS stratified according to TRM risk score showed significant (P < .001) differences among risk groups. Twelve months after initial diagnosis, estimated OS rates were 98.6% (95% CI, 98.1% to 99.1%), 97.8% (95% CI, 96.8% to 98.9%), 89.8% (95% CI, 87.2%

Age at Diagnosis (years)	ECOG PS of 2 or Karnofsky PS < 80%	No. of Patients	TRM Rate
< 40	No	2,164	0.7
< 40	Yes	108	0.9
40 to 49	No	592	1.7
40 to 49	Yes	40	15.0
≥ 50	No	453	5.7
≥ 50	Yes	45	13.3

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status; TRM, treatment-related mortality.

Risk Factor	Score
Age, years	
< 40	0
40 to 49	1
≥ 50	2
ECOG or Karnofsky PS	
< 2 or ≥ 80%	0
2 or < 80%	1

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status; TRM, treatment-related mortality.

to 92.5%), and 77.6% (95% CI, 65.4% to 89.8%) for patients with TRM risk scores of 0, 1, 2, and 3, respectively. The differences in OS were even more pronounced at 5 years, ranging from 95.5% in the TRM 0 group (95% CI, 94.6% to 96.4%) to 60.6% in TRM 3 patients (95% CI, 45.9% to 75.3%; Fig 2).

Additional Risk Factors

To analyze the impact of different levels of care and types of treatment on TRM, we compared patients treated in university hospitals, primary care hospitals, and private practices. However, we found no significant difference in TRM rates among patients treated at different levels of care (data not shown).

An analysis of body mass index (BMI) was also performed to assess a potential correlation between BMI and TRM. Again, there was no significant difference in TRM among patients with different BMIs (underweight, BMI < 20 kg/m²; normal weight, BMI 20 to 25 kg/m²; overweight, BMI > 25 kg/m²; or obese, BMI > 30 kg/m²; data not shown). It should be noted that the upper limit of dosing for chemotherapy was fixed at a body surface of 2.1 m² in all three trials, even if the calculated body surface exceeded this.

Of note, an examination of the medical records of all patients with HL who had TRM associated with BEACOPP_{escalated} identified seven patients who had suffered from infection or fever for several

days before contacting a physician or were found at home dead as a result of sepsis.

DISCUSSION

Major findings emerged from this retrospective analysis of BEACOPP_{escalated}-associated TRM in advanced-stage HL. Among a total of 3,402 patients treated in the GHSG trials HD9, HD12, and HD15, the overall TRM rate with BEACOPP_{escalated} was 1.9%. The most often documented cause for TRM was neutropenic infection. Patients age ≥ 40 years who had poor PS (ECOG of 2 or Karnofsky < 80%) and patients age ≥ 50 years were highest risk. These risk factors allowed construction of a risk model for TRM that rather precisely identifies patients at high mortality risk (TRM of 7.1% for model score ≥ 2). The risk factors identified in our analysis (age and PS) are consistent with those in studies of other malignancies such as acute myeloid leukemia.¹³

After the pivotal HD9 study had established BEACOPP_{escalated} as the most effective regimen for advanced-stage HL, our group aimed to improve tolerability of this dose-dense regimen. Because the TRM rate was highly increased (14.3%) in patients age > 60 years, and neutropenic infections were the main cause for TRM, the upper age limit of patients receiving BEACOPP_{escalated} was subsequently reduced to 60 years, and antibiotic prophylaxis with either sulfamethoxazole/trimethoprim or fluoroquinolones was implemented in the HD15 trial. However, this did not result in a significant reduction of mortality. Overall TRM associated with eight cycles of BEACOPP_{escalated} ranged from 1.7% to 2.4% in the HD9, HD12, and HD15 trials.

In accordance with these findings, we then introduced additional measures in the HD18 trial to reduce TRM in patients with advanced-stage HL receiving BEACOPP_{escalated}. First, patients age ≥ 40 years received pretreatment with dexamethasone (40 mg on days 1 to 4). This was shown to improve PS and reduce TRM in patients with non-HL.¹⁴ Second, patients received their first cycle of BEACOPP_{escalated} in an inpatient setting. This mainly served the purposes of prevention, early identification, and treatment of infectious complications. Third, for more comprehensive prophylaxis of neutropenia using granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) during treatment with BEACOPP_{escalated}, G-CSF was administered from day 4 instead of day 8, including daily or long-acting G-CSF.^{15,16} Fourth, antibiotic prophylaxis during BEACOPP_{escalated} was enforced using sulfamethoxazole/trimethoprim three times per week as well as antibacterial prophylaxis with fluoroquinolones (days 6 to 12).

The induction of antimicrobial resistance is a concern when using antibiotics prophylactically. However, sulfamethoxazole/trimethoprim is being successfully used to prevent *Pneumocystis* pneumonia in high-risk patients with cancer.¹⁷ In a recently published meta-analysis on antibiotic prophylaxis in patients with chemotherapy-induced neutropenia, fluoroquinolones were shown to significantly reduce all-cause mortality and infection-related mortality.¹⁸ Importantly, the risk for developing resistance or adverse effects was not significantly increased.¹⁸ The observed efficacy, reversibility of fluoroquinolone resistance, and absence of a negative impact on the overall clinical outcome thus support the use of fluoroquinolone prophylaxis in this patient population.¹⁹

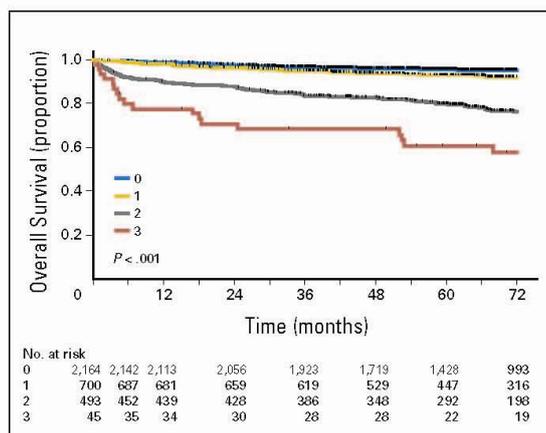


Fig 2. Overall survival according to treatment-related mortality risk score.

The prophylactic measures described here were implemented with the first amendment of the HD18 trial protocol. A total of 1,600 patients had been recruited in this trial as of October 2012. An interim analysis showed 15 TRM events (0.9%). Seven of these events were observed in the 426 patients recruited before the first amendment in this trial, representing a TRM rate of 1.6%, which is similar to the rates reported in the HD9 and HD12 trials. In contrast, only eight events were observed after the amendment of HD18 in a total of 1,174 patients, resulting in a TRM of 0.7%. Although numbers are small, this observation suggests that the prophylactic measures contributed to reducing BEACOPP^{escalated}-associated TRM in patients with advanced-stage HL.

The TRM rate of 0.7% in an international multicenter trial involving > 300 centers in five European countries compares favorably to those reported in other randomized trials using ABVD for advanced-stage HL. Here, the TRM reported ranged between 1% and 3.3%.²⁰⁻²² Duggan et al²¹ reported a 2.1% rate (nine of 433 patients) of treatment-related deaths during initial therapy in 433 patients treated with ABVD. A more recently conducted trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte/European Organisation for Research and Treatment of Cancer involving 549 patients with high-risk advanced-stage HL reported a TRM of 3.3% in patients receiving ABVD compared with 2.2% in the BEACOPP arm.²³

In addition, patients receiving ABVD as first-line treatment have a higher rate of progression/relapse as compared with patients receiving BEACOPP^{escalated}. Different trials have shown a 5-year PFS for ABVD ranging between 60% and 75%,^{20,21,24} in contrast to the reported 5-year PFS for BEACOPP^{escalated} of 85% to 90%.^{7,8} Thus, patients treated with ABVD have a risk of progression/relapse that is twice as high compared with those treated with BEACOPP^{escalated}. As a consequence, TRM occurrence and other severe toxicities associated with aggressive salvage therapy for relapsing patients might further increase the benefit of initial treatment with BEACOPP^{escalated} as compared with ABVD in terms of TRM.

The three-arm HD15 trial compared six with eight cycles of BEACOPP^{escalated} with six and with eight cycles of BEACOPP₁₄.⁸ This study recruited 2,182 patients with advanced-stage HL from 408 hospitals and practices in five European countries and demonstrated that six cycles were better than eight cycles in terms of disease control and OS while being less toxic. Thus, HD15 defined six cycles of BEACOPP^{escalated} as the new GHSG standard of care for this group of patients.

Although the combination of aggressive first-line treatment with BEACOPP^{escalated} with extensive supportive and prophylactic measures is obviously effective and safe, this treatment strategy needs a well-developed medical infrastructure and deserves financial re-

sources that might not be easily available worldwide. In countries with limited access to high-quality health care, either because of financial restrictions or simply because of long distances to specialized cancer centers, less intensive approaches might be preferred.

In conclusion, this retrospective analysis of BEACOPP^{escalated}-associated TRM in advanced-stage HL shows that neutropenic infections are by far the most frequent cause of TRM. Patient age ≥ 40 years and poor PS (ECOG of 2 or Karnofsky < 80%) were the major risk factors in multivariate analyses, allowing the establishment of a risk score for TRM in this group of patients. Measures introduced in the current GHSG trial for advanced-stage HL (HD18) have reduced the TRM rate to 0.7%, which compares favorably with reports from more recent trials using ABVD. Together with the outstanding efficacy of six cycles of BEACOPP^{escalated} in terms of both tumor control and OS, these measures should help other groups when implementing this regimen in treatment of advanced-stage HL.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Although all authors completed the disclosure declaration, the following author(s) and/or an author's immediate family member(s) indicated a financial or other interest that is relevant to the subject matter under consideration in this article. Certain relationships marked with a "U" are those for which no compensation was received; those relationships marked with a "C" were compensated. For a detailed description of the disclosure categories, or for more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to the Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest section in Information for Contributors.

Employment or Leadership Position: None **Consultant or Advisory Role:** Andreas Engert, Millennium Pharmaceuticals (C) **Stock Ownership:** None **Honoraria:** Andreas Engert, Millennium Pharmaceuticals **Research Funding:** Andreas Engert, Millennium Pharmaceuticals **Expert Testimony:** None **Patents:** None **Other Remuneration:** None

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Diana Wongso, Michael Fuchs, Andreas Engert

Collection and assembly of data: Diana Wongso, Michael Fuchs, Annette Plütschow, Bernd Hertenstein, Georg Maschmeyer, Tom Vieler, Ulrich Dührsen, Walter Lindemann, Walter Aulitzky, Andreas Engert

Data analysis and interpretation: Diana Wongso, Michael Fuchs, Annette Plütschow, Beate Klimm, Stephanie Sasse, Volker Diehl, Peter Borchmann, Andreas Engert

Manuscript writing: All authors

Final approval of manuscript: All authors

REFERENCES

1. DeVita VT Jr, Simon RM, Hubbard SM, et al: Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy: Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med* 92:587-595, 1980

2. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A: Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease: A report of 8-year results. *Ann Intern Med* 104:739-746, 1986

3. Diehl V, Josting A: Hodgkin's disease. *Cancer J* 6:S150-S158, 2000 (suppl 2)

4. Borchmann P, Engert A: The past: What we have learned in the last decade. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:101-107, 2010

5. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al: Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 348:2386-2395, 2003

6. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al: Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of

follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 27:4548-4554, 2009

7. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al: Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 29:4234-4242, 2011

8. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al: Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage

Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): A randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 379: 1791-1799, 2012

9. Sieber M, Bredenfeld H, Josting A, et al: 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 21:1734-1739, 2003

10. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al: Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 112: 3989-3994, 2008

11. Wald A: Tests of statistical hypotheses concerning several parameters when the number of observations is large. *Trans Am Math Soc* 54:426-482, 1943

12. Hasenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 339:1506-1514, 1998

13. Walter RB, Othus M, Borthakur G, et al: Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pre-

treatment risk scores: A novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol* 29:4417-4423, 2011

14. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al: Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: Results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 104:634-641, 2004

15. Apro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 47:8-32, 2011

16. Engert A, Bredenfeld H, Döhner H, et al: Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: Results of a phase II study. *Haematologica* 91:546-549, 2006

17. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al: Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 316: 1627-1632, 1987

18. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al: Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004386, 2012

19. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al: Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 353:977-987, 2005

20. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al: A randomized phase III trial of ABVD vs. Stanford V ± radiation therapy in locally extensive and advanced stage Hodgkin's lymphoma: An intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *Blood* 116, 2010 (abstr 415)

21. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al: Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 21:607-614, 2003

22. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al: ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 365: 203-212, 2011

23. Carde P: ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles \geq 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 intergroup randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 30:510s, 2012 (suppl, abstr 8002)

24. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 327:1478-1484, 1992

Appendix

Table A1. Univariate Analyses of TRM

Effect (yes v no)	OR Estimate	95% CI	P
Age ≥ 40 years	6.255	3.536 to 11.065	< .001
Age ≥ 50 years	6.163	3.739 to 10.158	< .001
ECOG PS of 2 or Karnofsky PS < 80%	4.537	2.420 to 8.505	< .001
IPS ≥ 3	3.118	1.775 to 5.477	< .001
No. of lymph node areas involved ≥ three	2.237	0.894 to 5.599	.0855
B symptoms	1.708	0.940 to 3.103	.0788
Stage IV disease	1.392	0.843 to 2.297	.1961
High ESR	1.282	0.719 to 2.287	.4000
Male sex	1.222	0.726 to 2.057	.4496
Organ involvement	0.952	0.568 to 1.593	.8503
Extranodal involvement	0.763	0.397 to 1.468	.4180
Large mediastinal mass	0.301	0.137 to 0.662	.0028

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IPS, International Prognostic Score; OR, odds ratio; PS, performance status; TRM, treatment-related mortality.

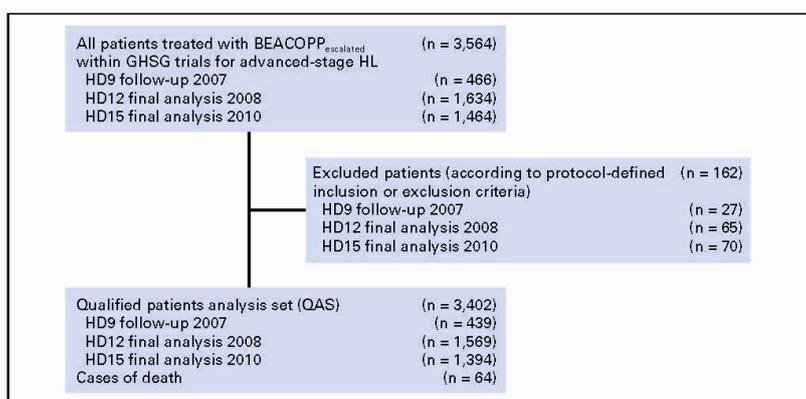


Fig A1. Patient flow chart. BEACOPP_{escalated}, escalated-dose bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone; GHSG, German Hodgkin Study Group; HL, Hodgkin lymphoma.

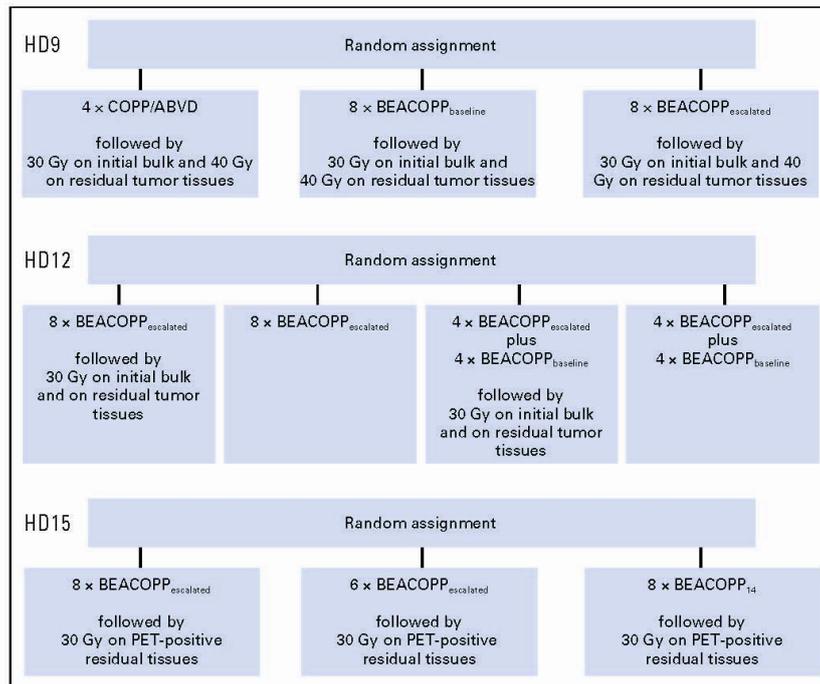


Fig A2. Study designs. ABVD, doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine; BEACOPP_{baseline}, bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone; BEACOPP_{escalated}, escalated-dose BEACOPP; COPP, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone; BEACOPP₁₄, baseline version of BEACOPP, given every 14 days; PET, positron emission tomography.

3 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit sollten die Inzidenz und Risikofaktoren für eine letale Komplikation unter BEACOPP_{eskaliert} bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom untersucht werden. Daraus soll ein besseres Verständnis für BEACOPP_{eskaliert}-assoziierte TRM gewonnen werden und mögliche Supportivmaßnahmen und Therapiestrategien diskutiert werden.

Dazu konnten folgende Ergebnisse erzielt werden:

Bei insgesamt 3,402 Patienten, die innerhalb der GHSG Studien HD9, HD12 und HD15 für fortgeschrittene Stadien Hodgkin Lymphom mit BEACOPP_{eskaliert} behandelt wurden, beträgt die TRM-Rate 1.9%. Die häufigste dokumentierte Ursache für TRM war die neutropenische Infektion. Höheres Alter und schlechteres Performance Status sind die einzigen signifikanten Risikofaktoren für TRM. Ein besonders höheres Risiko für TRM besteht hierbei für Patienten im Alter von ≥ 40 Jahren mit einem schlechteren Performance Status (ECOG = 2 oder Karnofsky < 80) und alle Patienten, die 50 Jahre und älter sind.

Entsprechend der beiden identifizierten Risikofaktoren ist es möglich, einen Risk-Score für BEACOPP_{eskaliert}-assoziierte TRM zu definieren, der von 0 bis 3 reicht. Patienten mit einem TRM-Score von ≥ 2 haben demnach ein erhöhtes Risiko für TRM (7.1%).

Die in dieser Analyse identifizierten Risikofaktoren sind mit Ergebnissen für andere Tumorentitäten, wie z.B. für die akute myeloische Leukämie und die Non-Hodgkin Lymphome konsistent (1, 43).

Die HD9-Studie der GHSG konnte das BEACOPP_{eskaliert}-Schema als die effektivste Therapie für Hodgkin Patienten in fortgeschrittenen Stadien etablieren. Der Schwerpunkt von darauffolgenden klinischen Studien wurde auf eine Verbesserung der Verträglichkeit dieses Dosis-intensivierten Schemas gelegt. Da TRM-Raten bei Patienten über 60 Jahre übermäßig erhöht war (14.3%) und neutropenische Infektionen die häufigsten Ursachen für TRM darstellt, wurde in der HD15-Studie eine Altersgrenze von 60 Jahren

gezogen und eine antibiotische Prophylaxe mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim oder Fluorochinolone implementiert. Diese Maßnahme hat allerdings keine signifikante Reduktion der TRM-Rate erzielt. Insgesamt betragen die TRM-Raten für 8 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} bei 1.7% bis 2.4% in den HD9-, HD12- und HD15-Studien.

In der darauffolgenden HD18-Studie der GHSG für fortgeschrittene Stadien des Hodgkin Lymphoms wurden dann weitere prophylaktische Maßnahmen eingeführt: 1. Eine obligate Vorphasentherapie mit Dexamethason (40 mg; Tag 1-4) für Patienten über 40 Jahre. Diese hat bei Non-Hodgkin-Lymphom Patienten zu einer Verbesserung des Performance Status und einer Reduktion der TRM beigeführt. 2. Stationäre Durchführung des 1. Zyklus BEACOPP_{eskaliert}. Diese dient hauptsächlich der Prävention, früher Erkennung und Therapie von Infektionen. 3. Früherer Beginn des G-CSF Supports ab Tag 4, um eine umfassende Prophylaxe der Neutropenie während der Therapie mit BEACOPP_{eskaliert} zu gewährleisten. 4. Obligate Durchführung einer Antibiotika-Prophylaxe mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim (3 Mal pro Woche) und Fluorochinolone (Tag 6-12) im gesamten Zeitraum der Chemotherapie.

Diese prophylaktischen Maßnahmen wurden mit dem ersten Amendment der HD18-Studie implementiert (Oktober 2009). Insgesamt 1,600 Patienten wurden in dieser Studie bis Oktober 2012 eingeschlossen. Eine Analyse der Therapie-assoziierte Todesfälle zeigte insgesamt 15 TRM-Fälle (0.9%). Sieben Fälle wurden unter den 426 Patienten berichtet, die vor dem Amendment eingeschlossen wurden. Dies macht eine TRM-Rate von 1.6% aus, ähnlich der Raten, die in der vorliegenden Analyse der HD9, HD12 und HD15 beobachtet wurden. Im Gegensatz dazu, wurden acht TRM-Fälle bei insgesamt 1,174 nach dem Amendment eingeschlossenen Patienten beobachtet, was einer TRM-Rate von 0.7% entspricht. Trotz der kleinen Zahlen deutet diese Beobachtung darauf hin, dass die oben genannten prophylaktischen Maßnahmen einen Beitrag bei der Reduzierung von Therapie-assoziiierter Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien Hodgkin Lymphom leisten.

Eine TRM-Rate von 0.7% in einer internationalen multizentrischen Studie mit mehr als 300 Prüfzentren aus fünf europäischen Ländern ist sehr positiv im Vergleich zu den Zahlen, die in randomisierten Studien mit ABVD berichtet wurden.

Hier wurden TRM-Raten zwischen 1% und 3.3% beschrieben (16, 26, 41). Duggan et al berichtete eine Rate von 2.1% (9/433) Therapie-assoziierte Mortalitäten bei insgesamt 433 Patienten in fortgeschrittenen Stadien Hodgkin Lymphom unter Therapie mit ABVD (16). Eine kürzlich durchgeführte Studie der GELA/EORTC bei 549 fortgeschrittenen Stadien HL Patienten zeigte eine 3.3% TRM-Rate bei Patienten unter ABVD im Vergleich zu 2.2% bei den Patienten unter BEACOPP (9).

Dazu haben Patienten, die in der Erstlinientherapie ABVD bekamen, eine höhere Rate an Progression oder Rezidiven als Patienten, die mit BEACOPP therapiert wurden. Verschiedene Studien haben eine 5-Jahres-PFS zwischen 60% und 75% für ABVD gezeigt (7, 16, 26), im Vergleich zu 85% bis 90% für BEACOPP_{eskaliert} (6, 20). Demzufolge haben Patienten, die mit ABVD behandelt werden, ein zweifach erhöhtes Risiko für Progress/Rezidiv, als diejenigen, die BEACOPP_{eskaliert} als Therapie erhalten haben. Als Konsequenz könnten die TRM der Salvage-Therapie und andere schwerwiegende Toxizitäten, die mit einer aggressiven Salvage-Therapie für Patienten im Progress/Rezidiv assoziiert sind, den Vorteil einer initialen Therapie mit BEACOPP_{eskaliert} im Vergleich zu ABVD erhöhen.

Obwohl die Kombination einer aggressiven Erstlinientherapie mit BEACOPP_{eskaliert} und eine umfassende prophylaktische Supportivmaßnahmen offensichtlich effektiv und sicher sind, benötigt diese Therapiestrategie eine gut entwickelte medizinische Infrastruktur und finanzielle Ressourcen, die nicht überall in der Welt möglich sind. In Ländern mit begrenztem Zugang zu hochqualitativer medizinischer Versorgung, könnten weniger intensive Therapieansätze bevorzugt werden.

4 ZUSAMMENFASSUNG

Die Prognose von Patienten mit Hodgkin Lymphom hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Auch Patienten in fortgeschrittenen Stadien haben durch die Einführung des intensivierten Therapieprotokolls mit sechs Zyklen BEACOPP_{eskaliert} ein 5-Jahres FFTF von 89% und ein OS von 95% (20). Das Therapieschema wird allerdings mit mehr therapiebedingten Akut- und Spät komplikationen assoziiert. Die Therapie-assoziierte Mortalität (TRM) ist unter anderem ein Bedenken bei der Therapie des fortgeschrittenen Stadien Hodgkin Lymphoms mit BEACOPP_{eskaliert}.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Inzidenz und Risikofaktoren für BEACOPP_{eskaliert}-assoziierte TRM bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien Hodgkin Lymphom zu untersuchen. Es sollen dabei mögliche Supportivmaßnahmen und Therapiestrategien für diese Patienten diskutiert werden.

In dieser Arbeit wurde eine retrospektive Analyse von 3,402 Patienten mit fortgeschrittenen Stadien Hodgkin Lymphom, die mit BEACOPP_{eskaliert} in den GHSG multizentrischen Studien HD9, HD12 und HD15 zwischen 1993 und 2008 therapiert wurden, durchgeführt.

Insgesamt besteht eine BEACOPP_{eskaliert}-assoziierte TRM-Rate von 1.9% (n=64; HD9 = 6/439, HD12 = 38/1569, HD15 = 20/1394). Die häufigste Ursache für TRM waren neutropenische Infektionen, sowohl bakterielle als auch mykotische (n=56; 87.5%). Multivariate Analysen haben gezeigt, dass Alter ≥ 40 Jahre und schlechteres Performance Status (ECOG = 2 oder Karnofsky < 80) Risikofaktoren für TRM darstellen. Entsprechend dieser beiden identifizierten Risikofaktoren ist es möglich, einen Risk-Score für BEACOPP_{eskaliert}-assoziierte TRM zu definieren, die von 0 bis 3 reichen. Patienten mit einem TRM-Score von ≥ 2 haben demnach ein erhöhtes Risiko für TRM (7.1%).

Prophylaktische Maßnahmen, die in der HD18-Studie der GHSG für fortgeschrittene Stadien Hodgkin Lymphom eingeführt wurden, konnten die TRM-Rate auf 0.7% reduzieren. Diese beinhalten die Einführung einer

obligaten Vorphasetherapie für Patienten über 40 Jahre, die stationäre Durchführung des 1. Zyklus BEACOPP_{eskaliert}, der frühere Beginn des G-CSF Supports ab Tag 4, sowie die obligate Durchführung einer Antibiotika-Prophylaxe im gesamten Zeitraum der Chemotherapie. Diese TRM-Rate verhält sich sehr positiv im Vergleich zu den Zahlen, die aus kürzlich durchgeführten Studien mit ABVD berichtet wurden. Zusammen mit der hervorragenden Wirksamkeit von sechs Zyklen BEACOPP_{eskaliert} im Sinne von Tumorkontrolle und Gesamtüberleben, sollten diese Maßnahmen bei der Anwendung dieses Therapieschemas in fortgeschrittenen Stadien Hodgkin Lymphom helfen.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Bairey O, Bar-Natan M, Shpilberg O. Early death in patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2013 Mar;92(3):345-50.
2. Besson H, Brennan P, Becker N, De Sanjose S, Nieters A, Font R, Maynadie M, Foretova L, Cocco PL, Staines A, Vornanen M, Boffetta P. Tobacco smoking, alcohol drinking and Hodgkin's lymphoma: a European multi-centre case-control study (EPILYMPH). *Br J Cancer.* 2006 Aug 7;95(3):378-84.
3. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann Intern Med.* 1986 Jun;104(6):739-46.
4. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer.* 1975 Jul;36(1):252-9.
5. Borchmann P, Engert A. The past: what we have learned in the last decade. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:101-7.
6. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, Eich HT, Mueller-Hermelink HK, Kanz L, Greil R, Rank A, Paulus U, Smardova L, Huber C, Dorken B, Nerl C, Krause SW, Mueller RP, Fuchs M, Engert A. Eight Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Compared With Four Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Followed by Four Cycles of Baseline-Dose BEACOPP With or Without Radiotherapy in Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the HD12 Trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 11.
7. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, Green MR, Gottlieb A, Peterson BA. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992 Nov 19;327(21):1478-84.

8. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971 Nov;31(11):1860-1.
9. Carde P. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles => 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 8002).
10. Castillo JJ, Dalia S, Shum H. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and incidence of Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 10;29(29):3900-6.
11. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 10;23(26):6400-8.
12. DeVita VT, Jr., Simon RM, Hubbard SM, Young RC, Berard CW, Moxley JH, 3rd, Frei E, 3rd, Carbone PP, Canellos GP. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med.* 1980 May;92(5):587-95.
13. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dorken B, Muller-Hermelink HK, Duhmke E, Loeffler M. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003 Jun 12;348(24):2386-95.
14. Diehl V, Josting A. Hodgkin's disease. *Cancer J.* 2000 Apr;6 Suppl 2:S150-8.
15. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, van Leeuwen FE, Holowaty EJ, Andersson M, Wiklund T, Joensuu T, van't Veer MB, Stovall M, Gospodarowicz M, Travis LB. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol.* 2002 Aug 15;20(16):3484-94.
16. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, Canellos GP, Peterson BA. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2003 Feb 15;21(4):607-14.

17. Engel C, Loeffler M, Schmitz S, Tesch H, Diehl V. Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol*. 2000 Sep;11(9):1105-14.
18. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, Biggar RJ. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*. 2006 Aug 1;20(12):1645-54.
19. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, Koch P, Hanel M, Pfreundschuh M, Wilhelm M, Trumper L, Aulitzky WE, Bentz M, Rummel M, Sezer O, Muller-Hermelink HK, Hasenclever D, Loffler M. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4548-54.
20. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, Zijlstra J, Kral Z, Fuchs M, Hallek M, Kanz L, Dohner H, Dorken B, Engel N, Topp M, Klutmann S, Amthauer H, Bockisch A, Kluge R, Kratochwil C, Schober O, Greil R, Andreesen R, Kneba M, Pfreundschuh M, Stein H, Eich HT, Muller RP, Dietlein M, Borchmann P, Diehl V. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Apr 3.
21. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sokler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trumper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Kral Z, Fuchs M, Muller-Hermelink HK, Muller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 12;363(7):640-52.
22. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*. 2001 Apr 4;285(13):1736-45.
23. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, Jaffe ES, Biggar RJ. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet*. 1998 Jun 20;351(9119):1833-9.

24. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol*. 2009 Jun;146(1):91-4.
25. Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, Gail MH, Li X, Mellemkjaer L, Olsen JH, Hemminki K, Linet MS. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer*. 2004 May 1;100(9):1902-8.
26. Gordon LI HF, Fisher RI , Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, et al. A Randomized Phase III Trial of ABVD Vs. Stanford V +/- Radiation Therapy In Locally Extensive and Advanced Stage Hodgkin's Lymphoma: An Intergroup Study Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* [Abstract]. 2010;116; Abstract 415.
27. Grufferman S, Cole P, Smith PG, Lukes RJ. Hodgkin's disease in siblings. *N Engl J Med*. 1977 Feb 3;296(5):248-50.
28. Hodgkin T. On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Med Chir Trans*. 1832;17:68–114.
29. Hohaus S, Santangelo R, Giachelia M, Vannata B, Massini G, Cuccaro A, Martini M, Cesarini V, Cenci T, D'Alo F, Voso MT, Fadda G, Leone G, Larocca LM. The viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in peripheral blood predicts for biological and clinical characteristics in Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2011 May 1;17(9):2885-92.
30. James AH. Hodgkin's disease with and without alcohol-induced pain. A clinical and histological comparison. *Q J Med*. 1960;Jan;29:47-66. .
31. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009 Jul-Aug;59(4):225-49.
32. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, Klutmann S, Knapp WH, Zijlstra JM, Bockisch A, Weckesser M, Lorenz R, Schreckenberger M, Bares R, Eich HT, Mueller RP, Fuchs M, Borchmann P, Schicha H, Diehl V, Engert A. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008 Nov 15;112(10):3989-94.

33. Kristinsson SY, Landgren O, Sjoberg J, Turesson I, Bjorkholm M, Goldin LR. Autoimmunity and risk for Hodgkin's lymphoma by subtype. *Haematologica*. 2009 Oct;94(10):1468-9.
34. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989 Nov;7(11):1630-6.
35. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, Weiss LM, Nathwani BN, Hernandez AM, Taylor CR, Hamilton AS, Deapen DM, Rappaport EB. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med*. 1995 Feb 16;332(7):413-8.
36. Massini G, Siemer D, Hohaus S. EBV in Hodgkin Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009;1(2):e2009013.
37. Quinlan SC, Landgren O, Morton LM, Engels EA. Hodgkin lymphoma among US solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2010 Nov 15;90(9):1011-5.
38. Rosenberg SA. The management of Hodgkin's disease: half a century of change. The Kaplan Memorial Lecture. *Ann Oncol*. 1996 Aug;7(6):555-60.
39. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002;13 Suppl 4:147-52.
40. van Leeuwen FE, Klokmann WJ, Hagenbeek A, Noyon R, van den Belt-Dusebout AW, van Kerkhoff EH, van Heerde P, Somers R. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 1994 Feb;12(2):312-25.
41. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, Vitolo U, Pulsoni A, Liberati AM, Specchia G, Valagussa P, Rossi A, Zaja F, Pogliani EM, Pugno P, Gotti M, Gallamini A, Rota Scalabrini D, Bonadonna G, Gianni AM. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med*. 2011 Jul 21;365(3):203-12.

42. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, Kral Z, Greil R, Topp MS, Meissner J, Zijlstra JM, Soekler M, Stein H, Eich HT, Mueller RP, Diehl V, Borchmann P, Engert A. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German hodgkin study group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):907-13.
43. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, Appelbaum FR, Kantarjian HA, Estey EH. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 20;29(33):4417-23.

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.