

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

**Polychemotherapie im ersten Rezidiv eines klassischen Hodgkin
Lymphoms
nach initial frühem Stadium**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Teresa Sofia Guhl
aus Köln

promoviert am 11. Januar 2022

Dekan/Dekanin: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter/-in: Professor Dr. med. Borchmann

2. Gutachter/-in: Privatdozent Dr. med. A. K. Draube

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 des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Andreas Engert

Statistiker Dr. Horst Müller

Studienarzt der Deutschen Hodgkin Studiengruppe Dr. med. Paul Bröckelmann

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.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 18. Mai 2021

Teresa Guhl

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

Die Fragestellung, das Konzept und die Methodik der Arbeit wurden von mir eigenständig entwickelt und die Krankengeschichten von mir selbst ausgewertet. Die daraus erhobenen Daten wurden von mir in eine für die statistische Auswertung geeignete Form gebracht. Die statistische Auswertung wurde anschließend von Dr. Horst Müller, Dr. Paul Bröckelmann und mir selbst durchgeführt.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	7
1.1 Hodgkin Lymphom	7
1.1.1 Histopathologie	7
1.1.2 Epidemiologie	8
1.1.3 Ätiologie	9
1.1.4 Klinik	10
1.1.5 Diagnostik	11
1.2 Stadieneinteilung	12
1.3 Risikogruppen	13
1.4 Therapie und Prognose	14
1.5 Fragestellung der Arbeit	18
2 Patientenkollektiv und Methoden	20
2.1 Patientenkollektiv	20
2.2. Methoden	21
3 Ergebnisse	23
4 Diskussion	40
5 Zusammenfassung	47
6 Vorabveröffentlichungen	48
7 Literaturverzeichnis	49
8 Lebenslauf	56

Im Zuge der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der Lesbarkeit stets die männliche Sprachform genutzt, auch wenn explizit alle Geschlechter gemeint sind.

Abkürzungsverzeichnis

ABV	Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin
ABVD	Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
ACD	<i>Anemia of chronic disease</i> / Anämie bei chronischer Erkrankung
ASHAP	Doxorubicin, Methylprednisolon, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AV	Doxorubicin, Vinblastin
AVD	Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
BEACOPPesk	BEACOPP eskaliert (= intensivierte Dosisstufe)
BEAM	Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BV	Brentuximab vedotin
bzw.	beziehungsweise
CD	<i>cluster of differentiation</i> / Unterscheidungsgruppen
CEVD	Lomustin, Etoposid, Vindesin, Dexamethason
cHL	klassisches Hodgkin Lymphom
CI	<i>Confidence interval</i> / Konfidenzintervall
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
CR	<i>complete remission</i> / komplette Remission
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CTx	Polychemotherapie
DHAP	Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
EBV	Epstein-Barr Virus
ED	Erstdiagnose
EN	extranodal
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESAP	Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin
ES-HL	<i>early-stage favorable Hodgkin lymphoma</i> / Hodgkin Lymphom im frühen Stadium
FFS	<i>failure free survival</i> / Therapieversagen- freies Überleben
FFTF	<i>freedom from therapy failure</i> / Freiheit von Therapieversagen
GHSG	German Hodgkin Study Group
HDCT	Hochdosischemotherapie
HIV	Humanes Immunodefizienz Virus
HL	Hodgkin Lymphom
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HR	<i>Hazard Ratio</i> / Gefährdungsquote (in der Überlebensanalyse)

HRS-Zellen	Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
IF-RT	involved-field Radiotherapie
IGEV	Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin, Prednisolon
JCO	<i>Journal of Clinical Oncology</i>
KM	Knochenmark
KMP	Knochenmarkspunktion
LD	lymphozytenarmer Subtyp des klassischen Hodgkin Lymphoms
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LR	lymphozytenreicher Subtyp des klassischen Hodgkin Lymphoms
MC	Misch-Subtyp des klassischen Hodgkin Lymphoms
MOPP	Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin, Prednison
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NLPHL	Lymphozyten-prädominantes Hodgkin Lymphom
NS	nodulär-sklerosierender Subtyp des klassischen Hodgkin Lymphoms
OPPA	Vincristin, Procarbazin, Prednison, Doxorubicin
ORR	<i>Overall response rate</i> / Gesamtansprechrage
OS	<i>overall survival</i> / Gesamtüberleben
PD1-R	<i>programmed cell death protein 1 receptor</i> (= Transmembranprotein, welches von T und Pro-B-Zellen exprimiert wird)
PFS	<i>progression-free survival</i> / progressionsfreies Überleben
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/ CT	Kombination aus Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie
Pr	<i>Progress</i> / Fortschreiten der Erkrankung
PR	<i>partial remission</i> / teilweise Remission
PVAG	Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabin
p-Wert	Signifikanzwert (=Irrtumswahrscheinlichkeit)
RT	Radiotherapie (=Strahlentherapie)
SD	<i>stable disease</i> / Tumorausdehnung hat weder zu- noch abgenommen
z.B.	zum Beispiel
18F-FDG	18F-Fluorodesoxyglucose (= PET-Tracer für Lymphome)

1 Einleitung

Maligne Lymphome sind bösartige Erkrankungen der Lymphknoten und des lymphatischen Systems. Sie entstehen aus lymphatischen Zellen und können sich demnach in allen Lymphknotenstationen sowie in den lymphatischen Organen Thymus und Milz oder den Lymphfollikeln der Schleimhäute des Blinddarms, den Peyer-Plaques, und dem Waldeyer-Rachenring manifestieren. Durch eine lokale oder disseminierte Ausbreitung können außerdem auch andere Organe wie z.B. die Leber, das Knochenmark und die Lunge befallen sein. Lymphome werden basierend auf histologischen Merkmalen in das Hodgkin Lymphom (HL) und die heterogene Gruppe der Non-Hodgkin Lymphome unterteilt (43). Das HL tritt mit zwei Altersgipfeln um das 20. und 60. Lebensjahr auf und ist heutzutage mit risikoadaptierten Kombinationen von Chemo- und Strahlentherapie eine sehr gut behandelbare Krebserkrankung. Im Falle eines Rezidivs werden aufgrund ihres Alters und Allgemeinzustandes geeignete Patienten in der Regel unabhängig vom individuellen Risikoprofil mit einer intensivierten Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) und autologen Stammzelltransplantation (ASZT) behandelt (74). Analog zur Erstlinientherapie ist eine weniger intensive Therapie für Patienten mit niedrigerem Risiko denkbar, bisher aber nicht ausreichend untersucht. Die vorliegende Arbeit untersucht die Behandlung von Patienten mit Rezidiv eines HL nach frühem Stadium und vergleicht die Effektivität einer ASZT mit der Durchführung einer nochmaligen Polychemotherapie (CTx).

1.1 Hodgkin Lymphom

1.1.1 Histopathologie

Das HL wurde erstmalig 1832 von Sir Thomas Hodgkin beschrieben. Pathognomisch für diese hämatologische Neoplasie sind sogenannte Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (H-RS-Zellen), die erstmals 1898 durch Carl Sternberg und kurz danach 1902 durch Dorothy Reed beschrieben wurden (49). Die krankheitsspezifischen HRS-Zellen, die ihren Ursprung in B-Lymphozyten haben (76), bilden allerdings nur 1% des Tumordinfiltrats, während sich größtenteils T- und B-Lymphozyten, Makrophagen und eosinophile Granulozyten finden. *Cluster of differentiation-4* (CD-4) positive T-Zellen bilden

den Hauptanteil des Tumorinfiltrats. Orchestriert von den H-RS Zellen bilden diese Zellen des Immunsystems ein Mikroenvironment um die H-RS Zellen, welches über vielfältige Wechselwirkungen essentieller Teil der HL-Pathogenese zu sein scheint (49). Selbst bei Manifestationen im Rezidiv des HL in nicht-lymphatischen Organen bleibt dieses protektive Immuninfiltrat bestehen (51). Auf Grundlage der histopathologischen Merkmale wird zwischen dem seltenen Subtyp des CD20+ Lymphozyten-prädominanten HL (NLPHL) und dem CD30+ klassischen HL (cHL) unterschieden. Das NLPHL macht nur etwa 5% der HL-Fälle in westlichen Ländern aus. Verglichen mit dem cHL ist es mit einem weniger aggressiven Tumorwachstum assoziiert und eine langsam zunehmende oder undulierende Lymphadenopathie geht der Diagnosestellung oft viele Jahre voraus (59). Das cHL wird basierend auf histopathologischen Charakteristika in vier Subtypen aufgeteilt: Den nodulär-sklerosierender Typ (NS), den Mischtyp (MC), den lymphozytenarmen Typ (LD) und den lymphozytenreichen Typ (LR). Das NS-HL ist die häufigste Unterform des cHL und verschiedene Analysen haben eine unterschiedliche Assoziation der Subtypen im Hinblick auf Altersinzidenzen, Geschlechter-Ratio oder ethnologische Parameter gezeigt (85). Mit den aktuellen Standardtherapien haben die verschiedenen Subtypen jedoch nur noch eine eingeschränkte klinische Relevanz.

1.1.2 Epidemiologie

Hodgkin Lymphome repräsentieren etwa 15% aller Lymphome (43). Es handelt sich um eine relativ seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 2-3 Personen pro 100.000 pro Jahr. Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland etwa 1340 Männer und 1030 Frauen an einem HL. Das Lebenszeitrisko an einem HL zu erkranken liegt bei Frauen bei 0,2% und bei Männern bei ca. 0,3% (66). Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, es werden jedoch zwei Erkrankungsgipfel im dritten und sechsten Lebensjahrzehnt beobachtet (82). Aufgrund des Häufigkeitsgipfels zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr zählt das HL zu den häufigsten malignen Erkrankungen bei jungen Erwachsenen und ist somit trotz der relativen Seltenheit von besonderer Relevanz (73, 86). Bei Diagnosestellung ist jeder zehnte Betroffene unter 20 Jahre alt (66). Trotz eines kontinuierlichen leichten Anstiegs der Erkrankungsraten versterben seit 2006

immer weniger Menschen am HL. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Frauen und Männer bei etwa 85% und ist damit im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen hoch. Die langfristige Prognose ist heutzutage bestimmt durch kurz- und langfristige Nebenwirkungen der Therapie und weniger durch das Auftreten eines Rezidives oder die Entwicklung einer refraktären Erkrankung (66).

1.1.3 Ätiologie

Die bisher vorliegenden Daten und die hieraus abgeleiteten Erklärungsansätze zur Ätiologie des HL deuten auf eine multifaktorielle Genese hin. Familiäre Häufungen des HL deuten auf genetische Einflüsse oder Umweltfaktoren hin, da Familien meistens den gleichen Umweltrisikofaktoren wie Lebensumfeld, Familiengröße, sozioökonomischem Status, Bildung und Epstein-Barr-Virusinfektionen ausgesetzt sind (48). So wird eine zweigipflige Altersverteilung speziell in entwickelteren Ländern beobachtet und es besteht ein höheres Erkrankungsrisiko für Menschen mit höherem sozioökonomischem Status und in kleineren Familienverbänden (53). Man vermutet außerdem, dass das HL des jungen Erwachsenen als Konsequenz einer späten ersten Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert sein kann (41). Bei circa 30% der HL-Biopsien in entwickelten Ländern lässt sich immunhistochemisch EBV in den Tumorzellen nachweisen (5, 44). Auch bei an HIV (Humanen Immundefizienz Virus) erkrankten Patienten scheint eine im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhte Erkrankungsinzidenz vorzuliegen, die möglicherweise durch die einhergehende Immunschwäche bedingt ist (29, 63, 67). Autoimmunerkrankungen scheinen ebenfalls das Risiko für ein HL zu erhöhen (27, 50). Infektionen wie Mumps, Masern oder Keuchhusten im frühen Kindesalter scheinen hingegen einen protektiven Effekt zu haben. Diese Beobachtung wurde als ein möglicher Grund für das erhöhte HL Risiko in entwickelten Ländern mit besserer pädiatrischer Versorgung und Vorsorge diskutiert (2).

Des Weiteren spielen vererbte genetische Faktoren eine signifikante Rolle in der Ätiologie (35, 52). Das Lebenszeitrisiko von Verwandten ersten Grades bei Patienten mit HL ist etwa 3,3-fach höher als das allgemeine Risiko der Bevölkerung. Das Risiko ein HL zu entwickeln ist hierbei für Geschwister höher

als für Eltern oder Kinder der Patienten. Ein besonders hohes Lebenszeitrisiko wurde für Menschen mit mehreren betroffenen Verwandten ersten Grades und für gleichgeschlechtliche Zwillinge festgestellt. Das familiäre Risiko für Schwestern ist höher als für Brüder oder unterschiedlich geschlechtliche Geschwister von Betroffenen. Eine Diagnose in jungem Alter bei Verwandten ersten Grades erhöht ebenfalls das Erkrankungsrisiko bei Angehörigen (48). Eine Zwillings-Studie beschreibt genetische Prädispositionen im Vergleich zu Umwelteinflüssen als relevante Ursache eines HL (52). Obwohl bisher noch kein hauptsächliches hoch-penetrierendes Gen für das HL identifiziert wurde, deuten Analysen auf spezifische Genregionen wie z.B. insbesondere den Lokus des Humanen Leukozytenantigens (HLA) auf Chromosom 6 hin (79). Dennoch bleiben die meisten Grundlagen für eine vererbare HL-Anfälligkeit ungeklärt (23). Das größte familiäre Risiko wurde beim Lymphozyten-reichen Subtyp gefunden (48).

1.1.4 Klinik

Bei 80 bis 90% der HL Patienten kommt es als Erstsymptom zu schmerzlosen Lymphknotenschwellungen, die typischerweise in den zervikalen und supraclavikulären Regionen auftreten. Es können auch axilläre, mediastinale, abdominelle und inguinale Lymphknoten sowie lymphatische aber auch nicht-lymphatische Organe und Strukturen befallen sein. Beim HIV-assoziierten HL sind sogenannte *skip*-Metastasen häufig, wobei die Tumorzellen die nächstgelegene Lymphknotenstation überspringen. Eine generalisierte Lymphadenopathie tritt meist erst später im unbehandelten Krankheitsverlauf auf (67). Neben einer zervikalen Lymphadenopathie sind mediastinale Tumore häufig, die je nach Ausdehnung benachbarte Strukturen infiltrieren, komprimieren und durch Husten, Dyspnoe, retrosternalem Druckgefühl oder Obstruktion der oberen Vena cava auffällig werden oder zufällig bei einer radiologischen Thoraxuntersuchung entdeckt werden (54, 67). Lokale Symptome aufgrund einer Lymphadenopathie können von generellen B-Symptomen wie unerklärtem Fieber über 38 °C, ungewolltem Gewichtsverlust von über 10% in den letzten sechs Monaten und/oder Nachtschweiß begleitet werden. HL-Patienten können außerdem an krankheits-assoziierten Symptomen wie Fatigue, Pruritus und alkoholinduzierten Lymphknoten-Schmerzen leiden (39). Ein weiteres HL-

charakteristisches Symptom ist außerdem das zyklische Pel-Ebstein Fieber (55, 72). Ein intraabdomineller Befall kann durch eine Hepato- oder Splenomegalie mit abdomineller Schwellung und entsprechendem Druckschmerz einhergehen. Wenn Leber oder das Retroperitoneum betroffen werden, sind oft Cholestase und Harnstau die Folge. Je nach befallenen Organ treten zudem endokrine Symptome oder ossäre Schmerzen auf (6). Ein Befall des Knochenmarks kann durch Verdrängung der Hämatopoese zur Anämie oder Zytopenie führen. Dabei handelt es sich meist um eine Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD) (42). Laborchemisch finden sich gelegentlich eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) (9), der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) (88) und des C-reaktive Proteins (CRP) (89) sowie eine Erniedrigung des Serum-Albumins und der Lymphozyten (34).

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnosestellung und weitere Differenzierung eines Lymphoms erfolgt durch die histopathologische Untersuchung eines möglichst vollständig entnommenen Lymphknotens. Abhängig von der Fragestellung und dem betroffenen Gewebe kommen heutzutage neben Morphologie und Immunohistochemie auch neuere Verfahren wie die Durchflusszytometrie, Molekular- und Zytogenetik zum Einsatz (38, 61, 85). Das Ausbreitungsmuster des Lymphoms und eventuelle Gewebeteilnahmen werden anhand einer Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel bestimmt und darüberhinaus bestimmte Laborwerte zur Feststellung von prognostischen Indices erhoben (21). Die Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie (PET/CT) kombiniert eine Darstellung der Stoffwechselaktivität des Lymphoms anhand des Tracers ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose (¹⁸F-FDG) mit einer detaillierten Darstellung der Anatomie der CT und verbessert so die Genauigkeit des Stagings für nodale und extranodale Befunde im Vergleich zur herkömmlichen CT Untersuchung (20, 22).

Wenn in der PET/CT ossäre Stoffwechselaktivitäten erfasst werden, sollte darüber hinaus zum Staging eines HL eine Knochenmarkspunktion (KMP) durchgeführt werden. Ist die PET/CT diesbezüglich unauffällig, kann auf eine KMP verzichtet werden (28, 37).

1.2 Stadieneinteilung

Das HL wird nach der Cotswold-modifizierten Ann-Arbor Klassifikation (6) in vier Stadien eingeteilt:

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 ein 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	Nicht lokalisierter, 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 vor

Tabelle 1: HL-Stadien nach der Cotswold-modifizierten Ann-Arbor Klassifikation

Die Intensität der Erstlinientherapie des HL beruht neben dem Stadium auf weiteren genau definierten Risikofaktoren (6):

1. Vorhandensein eines großen Mediastinaltumors, definiert als Tumor, der grösser als ein Drittel oder mehr des Thorax-Durchmessers misst.
2. Extranodalbefall: Ausbreitung des HL über das lymphatische System hinaus mit Einwachsen in nicht-lymphatisches Gewebe.
3. Eine hohe BSG von über 50 mm pro Stunde bei Patienten ohne und über 30 mm pro Stunde bei Patienten mit B-Symptomen.
4. Drei oder mehr betroffene Lymphknotenareale

1.3 Risikogruppen

Patienten mit cHL werden basierend auf den Stadien und Risikofaktoren in drei Risikogruppen für die Erstlinientherapie eingeteilt (25):

	Stadium nach Ann Arbor			
	IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
Keine Risikofaktoren	Early favorable stages		Advanced stages	
≥ 3 befallene LK-Areale	Early Unfavorable stages			
Hohe BSG				
Großer Mediastinaltumor	Advanced stages			
Extranodaler Befall				

Abbildung 1: Risikogruppen in der Erstlinientherapie des HL.

B: B-Symptome; LK: Lymphknoten; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit >50mm/h ohne, >30mm/h mit B-Symptomen; EN: Extranodal; Großer Mediastinaltumor: Tumor > 1/3 des Thoraxquerdurchmessers im Röntgenbild (6, 16).

1.4 Therapie und Prognose

Hintergrund und Geschichte:

In Abhängigkeit vom klinischen Stadium führt die Erstlinientherapie des cHL, in der Regel bestehend aus Polychemotherapie und häufig gefolgt von einer konsolidierenden Radiotherapie, heutzutage bei intensiviert therapiefähigen Patienten zu Langzeitheilungsraten von ca. 90%. Bei Patienten über 60 Jahren, die oft aufgrund des Alters oder von Komorbiditäten keine adäquate Erstlinientherapie bekommen können, sind die Ergebnisse weniger gut. Bei rezidivierter oder refraktärer Erkrankung bietet eine intensivierte Therapie mit der HDCT und ASZT einen potentiell kurativen Therapieansatz mit einem langfristigen progressionsfreien Überleben (PFS) von ca. 40-50% (75). Patienten mit mehreren Rezidiven oder refraktärem HL haben insgesamt eine schlechtere Prognose (4). Neben rezidivierter Erkrankung verursachen therapieassoziierte Spätfolgen wie z.B. sekundäre Malignome, Infertilität, Organschäden oder Fatigue bei häufig jungem Lebensalter eine hohe Morbidität und Mortalität (1, 8, 40, 71, 84). Der wissenschaftliche Fokus der klinischen Forschung liegt daher im Bereich der Erst- und Zweitlinientherapie insbesondere für Patienten mit günstiger Prognose auf therapeutischen Konzepten, welche die guten Heilungschancen bei reduzierter Behandlungsintensität und Nebenwirkungen beibehalten (13).

Historisch wurde das HL großflächig bestrahlt. Bei relevanten Nebenwirkungen und hohen Rezidivraten wurde in den sechziger Jahren das MOPP-Chemotherapieregime (Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin und Prednison) entwickelt (17). Im Verlauf wurde MOPP durch das ABVD Regime abgelöst (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin), welches eine ähnlich signifikante klinische Aktivität bei geringerer Toxizität zeigte. Die komplette Remissionsrate (CR), das PFS sowie das Gesamtüberleben (OS) stellten sich nach der Therapie mit dem ABVD Regime als signifikant besser heraus als nach Therapie mit dem MOPP Regime oder dem alternierenden MOPP-ABVD Regime (17, 24). Im Verlauf konnten verschiedene Schemata das therapiefreie Überleben (FFS) und das OS von 47% bzw. 59% mit ABVD (49) nicht signifikant verbessern (50-52). Um die Prognose des HL im fortgeschrittenen Stadium zu verbessern, entwickelte die Deutsche Hodgkin Studiengruppe

(GHSg) verschiedene Formen des BEACOPP-Regimes (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison) (80). Der Einsatz von BEACOPP in eskalierter Dosis (BEACOPPesk) führte trotz erhöhter Toxizität zu einer signifikanten Verbesserung des PFS von HL Patienten in intermediären und fortgeschrittenen Stadien (30). Eine Netzwerk-Metaanalyse zeigte außerdem ein im Vergleich zu ABVD besseres OS nach BEACOPPesk (80). Die höhere Toxizität des BEACOPP Regimes insbesondere nach 4 oder mehr Zyklen und das erhöhte Risiko für Infertilität, Zweitmalignome oder schwere Infektionen sind jedoch Einschränkungen dieses ansonsten sehr effektiven Therapieregimes (26).

Therapie früher und intermediärer Stadien

Das HL in frühen Stadien wird definiert als Stadium I-II ohne Risikofaktoren. Die Patienten werden mit einer Chemotherapie von zwei Zyklen ABVD gefolgt von 20Gy Involved-field Radiotherapie (IF-RT) behandelt (15, 32, 70). Patienten im intermediären Stadium, definiert als Stadium I-II mit mindestens einem Risikofaktor wie dem Befall von ≥ 3 Arealen, erhöhter BSG, extranodalem Befall oder einem großen Mediastinaltumor, werden mit zwei Zyklen BEACOPPesk gefolgt von zwei Zyklen ABVD behandelt. Basierend auf den Ergebnissen der GHSg HD17 Studie kann bei Patienten intermediärer Stadien mit einer PET-negativen CR auf eine konsolidierende Bestrahlung verzichtet werden, während Patienten mit PET-positivem Restgewebe eine 30Gy IF-RT erhalten sollten (31, 33, 87).

Die Ergebnisse der GHSg HD16 Studie sowie der europäischen EORTC-H10F-Studie und der englischen RAPID-Studie legen nahe, dass bei Patienten mit einer PET-negativen Remission im frühen Stadium zur Sicherheit nicht auf eine Strahlentherapie verzichtet werden sollte (65).

Therapie fortgeschrittener Stadien

Jüngere Hodgkin Patienten bis zu 60 Jahren im fortgeschrittenen Stadium werden mit BEACOPPesk sowie einer Radiotherapie mit 30Gy bei einem positiven PET Restbefund von mehr als 1,5 cm behandelt (13). Die Ergebnisse der GHSg HD15 Studie ermöglichten eine Reduktion der Zykluszahl von ursprünglich acht auf sechs Zyklen und zeigten außerdem, dass bei Patienten

mit PET-negativen Restlymphomen auf eine anschließende Bestrahlung verzichtet werden kann. Die GHSG HD18 Nachfolgestudie zeigte dann, dass bei Patienten mit einer negativen PET eine Therapie mit nur insgesamt vier Zyklen BEACOPPesk möglich ist, während Patienten mit einer positiven Interim-PET eine Behandlung mit sechs Zyklen BEACOPPesk erhalten sollten (12). Patienten über 60 Jahre sollten aufgrund der deutlich erhöhten Mortalität und reduzierter Organfunktion nicht mit BEACOPPesk behandelt werden (36). Diese Patienten werden stattdessen je nach Stadium mit 2 bis 6 Zyklen ABVD und einer Strahlentherapie behandelt. Dabei sollte aufgrund der Lungentoxizität möglichst ab dem 3. Zyklus ABVD auf Bleomycin verzichtet und statt dessen AVD verabreicht werden (11). Eine Alternative stellt bei Kontraindikation gegen ABVD eine Therapie mit dem PVAG-Schema (Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabin) dar (10). Die Targeted BEACOPP Studie sowie die HD21 Studie befassen sich aktuell mit einer weiteren Reduktion der Nebenwirkungen durch den Ersatz von Vincristin durch Brentuximab Vedotin und den Verzicht auf Bleomycin (6).

Rezidivtherapie

Die Standardtherapie des ersten Hodgkin Rezidives setzt sich bei geeigneten Patienten aus einer Reinduktionstherapie mit DHAP (Dexamethason, hochdosiertes Ara-C, Cisplatin) (47) oder IGEV (Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin, Prednisolon) (69) und anschließender HDCT mit BEAM (Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan) und einer ASZT zusammen (75). Die Endauswertung der GHSG HD-R2-Studie bestätigte den Standard von zwei Zyklen DHAP gefolgt von einer HDCT + ASZT (45). Einige Patienten mit Hochrisikorezidiven profitierten von einer zusätzlichen Radiotherapie vor ASZT sowie von einer autologen Doppelhochtransplantation (56,77) und/oder einer Konsolidierung mit Brentuximab Vedotin (BV) für bis zu 12 Monaten nach ASZT (57,58).

Für junge und körperlich fitte Patienten mit mehrfach rezidiviertem HL stellt die allogene Stammzelltransplantation eine potentiell kurative aber immer seltener genutzte Option dar (83). Für Patienten mit einem lokalisierten Rezidiv außerhalb des initialen Strahlenfeldes, die nicht an B-Symptomatik oder Anämie

leiden, bietet zudem eine alleinige Strahlentherapie eine effektive Behandlungsoption (46).

Kommt es zu einem erneuten Rezidiv nach HDCT und ASZT, wird in der Regel eine weitere Behandlung in palliativer Intention durchgeführt. Seit 2012 ist in dieser Situation das Antikörper-Drug Konjugat Brentuximab Vedotin (BV) zugelassen (90). Weitere palliative Therapeutika beim HL sind Gemcitabin, Vinblastin, Vinorelbin und Etoposid. Bei einem Spätrezidiv, das heißt >12 Monate nach Ende der Primärtherapie nach ASZT kann eine erneute HDCT gefolgt von einer zweiten ASZT diskutiert werden (81).

Immun Checkpoint-Inhibitoren, die eine Reaktivierung des körpereigenen Immunsystems mit einer effektiven Antitumorimmunität bewirken, zeigen bei umfassend vortherapierten Patienten eine gute Verträglichkeit und Effektivität (3). Seit 2017 sind beim Hodgkin Lymphom die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab zugelassen, die den *Programmed cell death protein 1* Rezeptor (PD-1-R) in der Zellmembran der T- und Pro-B-Zellen hemmen. Dieser neue Therapieansatz für cHL Rezidivpatienten ist nach einer Chemotherapie mit BV zugelassen. In den relevanten Phase II Studien wurde hierbei ein gutes Ansprechen mit Gesamtansprechraten (ORR) von 60-75% und eine CR bei 9-23% der Patienten beobachtet. Im Gegensatz zu anderen Therapieoptionen wird durch die Immuncheckpointinhibition häufig ein langanhaltendes Ansprechen über viele Jahre beobachtet (19, 91). Die NIVAHL-Studie befasst sich aktuell außerdem mit der Effektivität von Nivolumab auch als Teil der Therapie intermediärer Stadien (6).

1.5 Fragestellung der Arbeit

Beim ersten HL-Rezidiv werden derzeit alle geeigneten Patienten intensiv mit einer Reinduktionschemotherapie wie DHAP (47) oder IGEV (69) und anschließend mit HDCT und ASZT (im Folgenden nur als ASZT zusammengefasst) behandelt. Im Gegensatz zur Erstlinientherapie erfolgt in dieser Situation bisher keine risikoadaptierte Therapie. Analog zu therapienaiven Patienten ist aber eine weniger intensive Behandlung bei Patienten mit geringem Risiko für ein erneutes Rezidiv oder Therapieversagen denkbar. In der Praxis kommt es so zur möglichen Reduktion therapeutischer Morbidität und Mortalität, sodass auch eine konventionelle Polychemotherapie wie BEACOPP oder ABVD zum Einsatz kommen könnte. Die Häufigkeit und Effektivität dieses Therapieansatzes ist im Vergleich zur ASZT Standardtherapie bisher unzureichend untersucht. Die vorliegende Arbeit untersucht daher Patienten mit erstem HL Rezidiv nach Erstdiagnose im frühen Stadium (ES-HL). Diese Patientengruppe stellt möglicherweise ein „Niedrigrisikokollektiv“ dar und wird häufiger ohne ASZT behandelt. Die bisher vorliegenden Untersuchungen beschreiben vor allem das ES-HL-Rezidiv nach einer Erstlinienbehandlung mit einer alleinigen Radiotherapie (60, 68).

Die ASZT basiert auf prospektiv randomisiert erhobenen Daten und stellt die Standardtherapie des HL-Rezidives dar (45, 75). Diese Therapie ist jedoch sehr intensiv und mit relevanter Akut- und Langzeittoxizität assoziiert. So wurden in den großen, prospektiven Studien zur ASZT beim rezidierten HL von vornherein nur Patienten bis zum Alter von 60 Jahren eingeschlossen (45, 75). Kontraindikationen für eine ASZT sind heutzutage außerdem schwere Begleiterkrankungen auch bei jüngeren Patienten. Eine verbesserte supportive Therapie macht es heutzutage möglich, dass auch ältere Patienten mit einer ASZT behandelt werden. (6). Eine retrospektive Analyse der GHSG zeigte jedoch, dass die Therapieergebnisse mit einer ASZT im Vergleich zu einer konventionellen CTx bei älteren Patienten eindeutig schlechter ausfallen (6, 62). Bei älteren Patienten muss daher grundsätzlich die Indikation für eine ASZT sehr gründlich geprüft werden. Aber auch bei jungen rezidierten Patienten in gutem Allgemeinzustand stellt sich die Frage, ob potentiell auf die intensive ASZT verzichtet werden kann.

Eine kleine retrospektive Analyse der GHSG zeigte bei Patienten mit einem Hodgkin Spätrezidiv nach Primärtherapie mit 2 Zyklen ABVD und IF-RT den möglichen Stellenwert einer CTx mit z.B. 6 Zyklen BEACOPPesk (78). Ähnliche Ergebnisse mit BEACOPP als Rezidivtherapie wurden durch Cavalieri et al sowohl beim HL-Frührezidiv als auch bei refraktären Patienten oder solchen mit einem Rezidiv nach vorausgegangener ASZT beschrieben (18).

Eine Analyse des Hodgkin Lymphom Rezidives nach primärem Ansprechen der Erstlinientherapie im Hinblick auf Rezidiv- und Behandlungscharakteristika ist jedoch ausstehend. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher eine detaillierte Evaluation der Krankheits- und Therapiecharakteristika dieser vermeintlich günstigen HL-Subgruppe durchzuführen. Speziell wird untersucht, ob für dieses Patientenkollektiv eine alleinige CTx ohne konsolidierende ASZT eine vertretbare Therapieoption im Vergleich zur HDCT als Standardtherapie darstellt. Hierbei dient das PFS nach Rezidivtherapie als primärer Endpunkt für eine Nicht-Unterlegenheitsfragestellung. Datengrundlage der vorliegenden retrospektiven Auswertung sind die Patientenkollektive der initial im Rahmen der GHSG HD10 und HD13 behandelten ES-HL Patienten.

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Kollektiv dieser Arbeit umfasst Patienten, welche nach initialem Ansprechen auf die Erstlinientherapie eines ES-HL ein Rezidiv erlitten hatten. ES-HL ist definiert als Ann Arbor Stadium I-II ohne Vorliegen von Risikofaktoren. Diese Patientengruppe stellt aufgrund der wenig intensiven Vorbehandlung, der initial meist geringen Krankheitslast sowie dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie ein mögliches „Niedrigrisikokollektiv“ dar, welches für weniger intensive Behandlungsansätze im Rezidiv geeignet sein könnte.

Alle im Zuge dieser Arbeit evaluierten ES-HL Patienten wurden nach schriftlicher Einwilligung zur prospektiven Erhebung und pseudorandomisierten Speicherung der Behandlungsdaten im Rahmen der von den jeweiligen Behörden und zuständigen Ethikkommissionen genehmigten randomisierten GHSG Studien HD10 und HD13 behandelt. In der GHSG HD10 Studie wurden zwei verschiedene Chemotherapieintensitäten untersucht (4x ABVD vs. 2x ABVD) und zwei verschiedene Strahlentherapiekonzepte (30 Gy IF-RT vs. 20 Gy IF-RT) miteinander verglichen, ohne dass sich ein Unterschied in der Wirksamkeit zeigte (32). In der GHSG HD13 Studie konnte beim randomisierten Vergleich von je 2x ABVD, ABV, AVD oder AV mit anschließender 30 Gy IF-RT keine Nicht-Unterlegenheit der weniger intensiven Chemotherapien im Vergleich zu ABVD gezeigt werden (7). Nach Ende der Erstlinientherapie wurden die Patienten im Rahmen der jeweiligen Studie nachbeobachtet und Rezidive in der Studiendatenbank dokumentiert. Das Auswertekollektiv der vorliegenden Arbeit umfasst alle ES-HL Patienten mit Rezidiv nach initialem Ansprechen. Ausgenommen wurden Patienten mit einem primär progredienten oder refraktären Verlauf, also einem Zeitraum von unter 3 Monaten zwischen Ende der Erstlinientherapie bis zum Auftreten des Rezidivs.

2.2. Methoden

Patienten mit Rezidiv nach Behandlung eines ES-HL in GHSG HD10 und HD13 wurden in der GHSG Datenbank identifiziert. Patienten mit NPLHL oder ohne mindestens eine Dokumentation nach Diagnose des HL-Rezidivs wurden ausgeschlossen. Zunächst wurden Krankheits- und Therapiecharakteristika im Rezidiv untersucht und die bestehende Dokumentation in der Studiendatenbank um Informationen aus den pseudorandomisierten Patientenakten im GHSG Archiv ergänzt. Für jeden Patienten wurde die Anzahl der Therapieregime nach Erstdiagnose, Allgemeinzustand nach ECOG Stadium oder Karnofsky-Index sowie das Stadium im Rezidiv vermerkt. Außerdem wurden zur Beschreibung der Krankheitscharakteristika und zur Untersuchung möglicher Risikofaktoren weitere Charakteristika erfasst: B-Symptome im Rezidiv, extranodulärer Befall, Bulk über 5cm, sowie Befall des Mediastinums oder der Lunge. Zusätzlich wurde die jeweils im ersten Rezidiv applizierte Therapie mit Start- und Enddatum sowie dem Ansprechen dokumentiert (CR = *complete remission*, PR = *partial remission*, PD = *progress*, SD = *stable disease*). Die auf diese Weise erhobenen Daten wurden zunächst anhand deskriptiver Statistik ausgewertet. Entsprechend der im ersten Rezidiv durchgeführten Therapie wurden die Patienten folgenden Therapiegruppen zugeordnet:

1. Polychemotherapie ohne ASZT
2. Alleinige Radiotherapie
3. ASZT (Salvagetherapie, HDCT und ASZT)
4. Allogene SZT
5. Salvage Therapie ohne ASZT (z.B. aufgrund von Toxizität)
6. Sonstige palliative Therapie

Für den angestrebten Vergleich einer CTx gegenüber der ASZT wurden die Patienten der ersten und dritten Gruppe im Folgenden genauer betrachtet. Primärer Endpunkt für den Vergleich der CTx mit einer ASZT war das PFS ab dem Auftreten des Rezidivs (zweites oder 2nd PFS). Ein erneutes Rezidiv bzw. Fortschreiten des HL oder Tod aus jeglichem Grund wurden dabei als Event festgelegt. Das zweite OS nach Rezidiv war ein sekundärer Endpunkt,

ausgehend vom Datum des Rezidivs bis zum Tod jeglicher Ursache. In Fällen ohne Event, wurde das Datum der letzten Information zur Festlegung des jeweiligen Überlebenszeitraums verwendet. Zur Prüfung der Nicht-Unterlegenheit unter Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren wie Patientenalter oder historischer Effekte wurde eine Cox Proportional Hazard Regression durchgeführt. Um den Einfluss von historischen Effekten und Alter zu minimieren, wurden zudem Sensitivitätsanalysen anhand von Kaplan-Meier-Schätzern des zweiten PFS und OS der Rezidivpatienten der aktuellen GHSG HD13 Studie unter 60 Jahren durchgeführt. Das Signifikanzlevel wurde auf $P < 0,05$ festgelegt. Für die statistische Analyse wurde SAS 9,4 verwendet (SAS Institute, Cary, NC).

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 53 auswertbare Rezidiv-Fälle in der GHSG HD10 Studie bei 1370 randomisierten Patienten und 121 auswertbare Rezidiv-Fälle in der GHSG HD13 Studie bei 1502 randomisierten Patienten identifiziert (Abbildung 2).

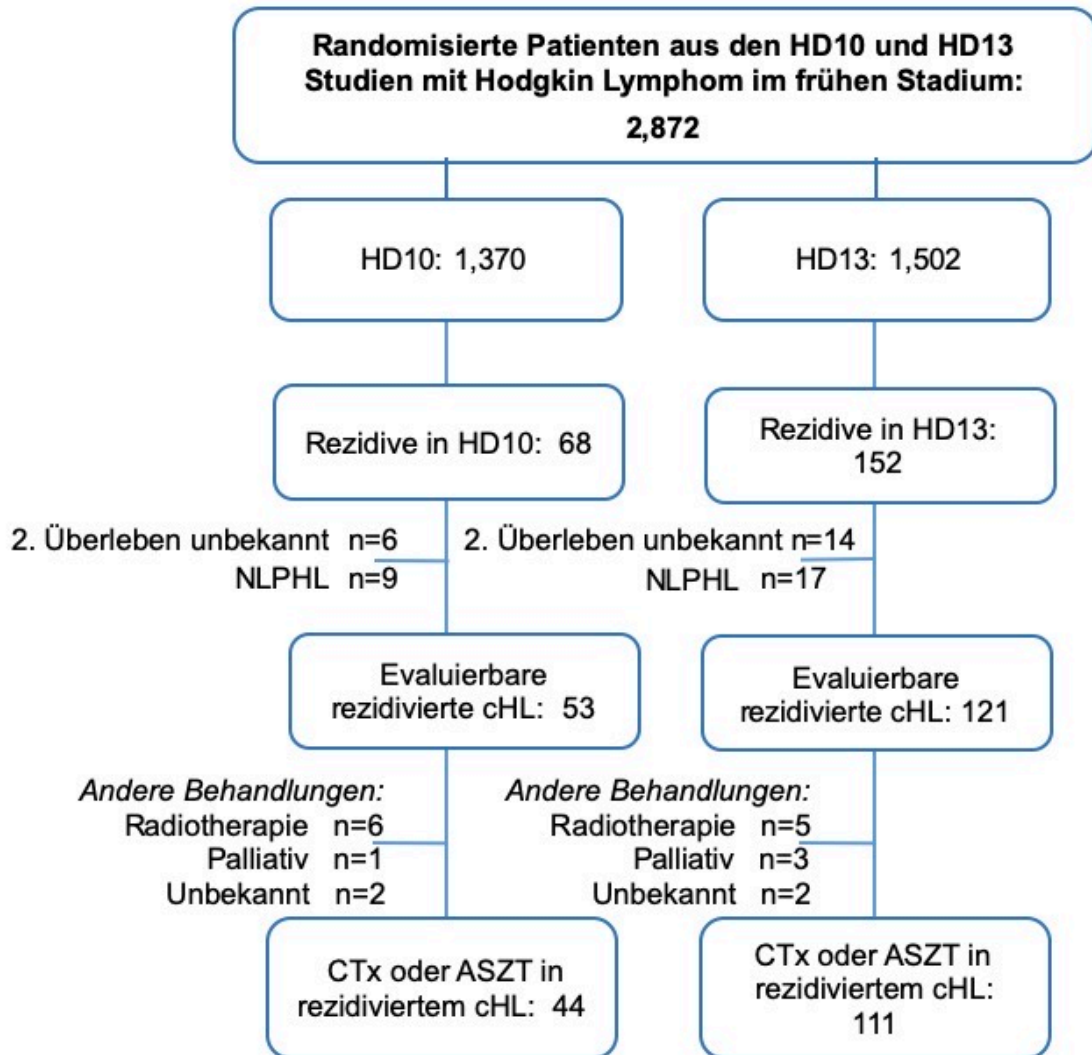


Abbildung 2: Datenfluss des Patientenkollektivs.

Die Rezidive traten meist über 12 Monate nach der HL Erstdiagnose und vor allem im limitierten Stadium I/II auf (Tabelle 2 und 3). In HD10 erlitten 17% der Patienten ein frühes Rezidiv (≤ 12 Monate), in der HD13 Gruppe waren es 19%. Bei 12% aller Patienten handelte es sich um ein Rezidiv im Stadium IV. Mit 49% (85 Patienten) erhielt fast die Hälfte aller Patienten eine CTx. Am zweithäufigsten wurde in 41% der Fälle (70 Patienten) das Rezidiv mit einer ASZT behandelt. 6% (11 Patienten) erhielten eine Radiotherapie und 2% (4 Patienten) eine sonstige palliative Monotherapie. Im Vergleich der Patienten aus HD10 und HD13 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Rezidiv- oder Behandlungscharakteristika (Tabelle 2).

	HD10 (N=53)		HD13 (N=121)		Total (N=174)	
	N	%	N	%	N	%
Weiblich	23	43	41	34	64	37
Männlich	30	57	80	66	110	63
Alter bei Rezidiv						
20-29 Jahre	4	8	18	15	22	13
30-39 Jahre	12	23	25	21	37	21
40-49 Jahre	11	21	22	18	33	19
50-59 Jahre	5	9	21	17	26	15
60-69 Jahre	14	26	19	16	33	19
70-79 Jahre	7	13	15	12	22	13
80-89 Jahre			1	1	1	1
Frühes Rezidiv ≤ 12 Monate	9	17	23	19	32	18
Spätes Rezidiv > 12 Monate	44	83	98	81	142	82
Rezidiv Stadium IV						
ja	4	8	15	13	19	12
nein	45	92	100	87	145	88
Rezidiv-Therapie HL						
HDCT+ASZT	15	27	55	45	70	41
Polychemotherapie (CTx)	29	55	56	46	85	49
BEACOPP	18	62 [#]	41	73 [#]	59	69 [#]
ABVD-Variante	7	24 [#]	11	20 [#]	18	21 [#]
Andere	4	14 [#]	4	7 [#]	8	9 [#]
Radiotherapie	6	11	5	4	11	6
Palliativ	1	2	3	3	4	2
unbekannt	2	4	2	2	4	2

Prozentsatz bezogen auf CTx, Fehlbetrag durch Runden

Tabelle 2: Patienten- und Behandlungscharakteristika.

Patienten mit frühem Stadium im Rezidiv wurden vermehrt mit einer CTx anstelle einer ASZT behandelt. Im Stadium I wurde in 16% der Fälle eine Radiotherapie durchgeführt (Tabelle 3).

	Ann Arbor Stadium bei Rezidiv								Total	
	I		II		III		IV		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Behandlung des Rezidivs										
ASZT	17	34	17	35	20	43	11	58	65	39
CTx	25	50	28	57	24	52	8	42	85	52
Radiotherapie	8	16	3	6					11	7
palliativ			1	2	2	4			3	2
Total	50	100	49	100	46	100	19	100	164	100

Tabelle 3: Therapieform in Abhängigkeit vom Stadium im Rezidiv.

Sowohl bei Patienten mit Rezidiv nach HD10 als auch HD13 wurde überwiegend das intensivere BEACOPP-Regime (N=59, 68%) als CTx verabreicht, gefolgt von ABVD (N=18, 21%) und weiteren Regimen (N=8, 9%) (Tabelle 4).

	HD10 (N=29)		HD13 (N=56)		Total (N=85)	
	N	%	N	%	N	%
Art der CTx						
ABVD	7	24	9	16	16	19
BEACOPP	17	59	41	73	58	68
Andere*	5	17	6	11	11	13
Total	29	100	56	100	85	100

Tabelle 4: Art der Chemotherapie in Abhängigkeit von der Erstlinienstudie.

*Andere Chemotherapien: Rituximab; ASHAP: Doxorubicin, Methylprednisolon, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; CEVD: Lomustin, Etoposid, Vindesin, Dexamethason; COPP: Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison; DHAP: Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin; ESAP: Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin; OPPA: Vincristin, Procarbazin, Prednison, Doxorubicin; PVAG: Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabin.

In der HD13-Studie ließ sich die Nicht-Unterlegenheit einer abgeschwächten ABVD Therapie v.a. ohne Dacarbazin nicht nachweisen. In den Studienarmen B und D, welche vorzeitig geschlossen wurden, erhielten die Patienten vermehrt eine CTx im Rezidiv (Tabelle 5).

	A (N=26)		B (N=26)		C (N=42)		D (N=27)		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Frühe Rezidive ≤ 12M									
nein	23	88	17	65	37	88	21	78	
ja	3	12	9	35	5	12	6	22	
Stadium IV im Rezidiv									
nein	23	100	20	80	35	83	22	88	
ja			5	20	7	17	3	12	
Behandlung im Rezidiv									
ASZT	13	50	11	43	22	53	9	33	
CTx	9	35	14	54	17	41	16	59	
Radiotherapie	1	4	1	4	2	5	1	4	
palliativ	2	8			1	2			
unbekannt	1	4					1	4	

Tabelle 5: Rezidiv- und Behandlungscharakteristika in Abhängigkeit der Therapiearme der HD13 Studie.

Arm A: ABVD, Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; Arm B: ABV, Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin; Arm C: AVD, Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; Arm D: AV, Doxorubicin, Vinblastin.

Patienten über 60 Jahren erhielten grundsätzlich häufiger eine CTx (81%). Jüngere Patienten unter 60 Jahren wurden häufiger mit einer ASZT behandelt (54%) (Tabelle 6).

	Alter ≤ 60 Jahre		Alter > 60 Jahre		Total	
	N	%	N	%	N	%
ASZT	62	54	8	19	70	45
CTx	52	46	33	81	85	55
Total	114		41		155	

Tabelle 6: Therapie im Rezidiv in Abhängigkeit des Alters.

Die Distributionskurven für das Alter bei CTx und ASZT zeigen, dass die CTx in allen Altersklassen angewendet wird, während die ASZT hauptsächlich unter 60 Jahren zum Einsatz kam (Abbildung 3, $p=0,0060$). Ein Einfluss des Alters auf die Auswahl der Therapie wurde auch unter den mit CTx behandelten Patienten beobachtet. Hier zeigte sich, dass die im Rezidiv mit BEACOPP behandelten Patienten signifikant jünger waren als die mit ABVD therapierten Patienten (medianes Alter BEACOPP: 45,2 Jahre, medianes Alter ABVD: 64,5 Jahre, $p<0,0001$). BEACOPP und ABVD wurden mit einem Mittelwert von 6 (Abweichung 2-8) bzw. 4 (Abweichung 2-6) Zyklen verabreicht.

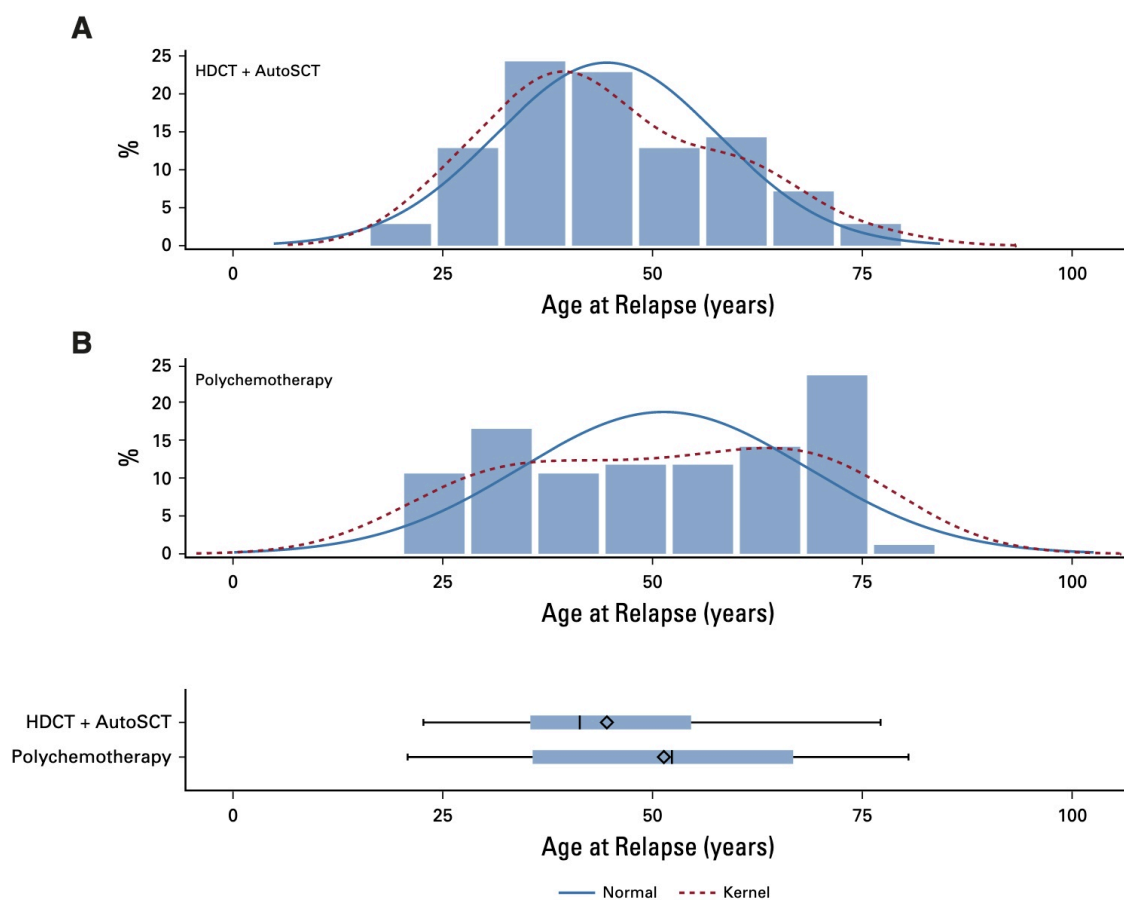


Abbildung 3: Distributionskurve des Alters bei Rezidiv in Bezug auf die Auswahl der Therapie (14).

Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 74 (HD10) und 57 Monaten (HD13) sind in der HD10 Studie prozentual mehr PFS-Ereignisse und Todesfälle aufgetreten (Tabelle 7).

	HD10 (N=53)		HD13 (N=121)	
	N	%	N	%
PFS Ereignis nach Rezidiv				
nein	32	60	93	77
ja	21	40	28	23
Tod				
nein	36	68	99	82
ja	17	32	22	18
Mediane Beobachtungszeit	74 m (CI 49-95)		57 m (CI 48-62)	

Tabelle 7: Zweite PFS und OS-Ereignisse in HD10 und HD13.

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen ein nahezu identisches zweites PFS nach CTx für Patienten mit initialer Behandlung in den GHSG HD10 und HD13 Studien (Abbildung 4).

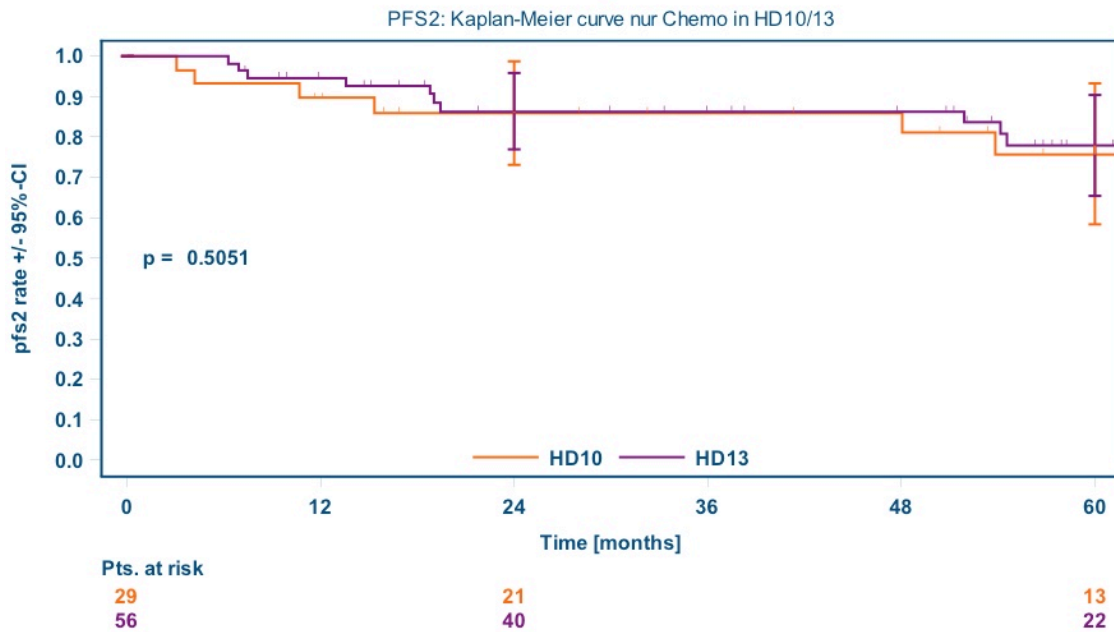


Abbildung 4: Zweites progressionsfreies Überleben nach Polychemotherapie in HD10 und HD13, dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Pfs2 Rate +/- 95% Konfidenz-Intervall (CI), p-Wert: 0,5051.

Nach ASZT ist das zweite PFS der HD10-Patienten im Vergleich zu den initial in HD13 behandelten Patienten jedoch deutlich niedriger (Abbildung 5).

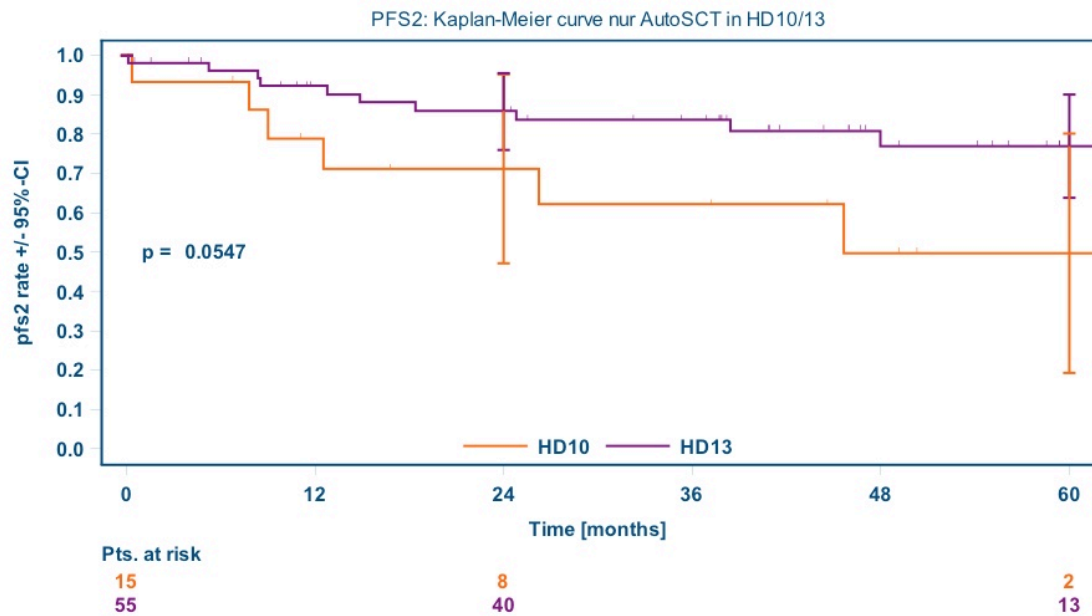


Abbildung 5: Zweites progressionsfreies Überleben nach HDCT+ASZT in HD10 und HD13, dargestellt anhand einer Kaplan-Meyer-Kurve.

Pfs2 Rate +/- 95% CI, p-Wert: 0,0547.

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im zweiten progressionsfreien Überleben zwischen den Patienten der HD13 Studie, die initial ausreichend mit ABVD oder AVD oder unzureichend mit ABV oder AV behandelt worden sind (Abbildung 6).

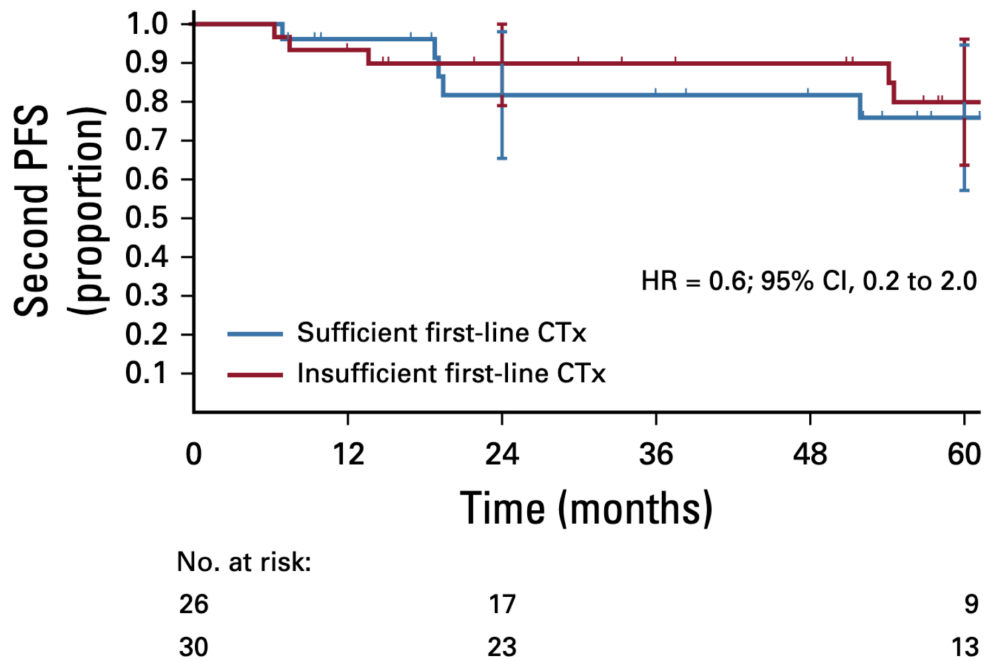


Abbildung 6: Zweites progressionsfreies Überleben nach CTx bei Rezidiv der HD13 Patienten nach initial ausreichender (ABVD/ AVD) versus unzureichender (ABV/AV) Erstlinientherapie. Darstellung des Unterschiedes anhand der *Hazard Ratio* (HR) und 95% CI (14).

In der HD10 Studie wurde von mehr Todesfälle aufgrund anderer Faktoren als dem HL als in der HD13 Studie berichtet (67% vs. 39%). Bei 33% der Patienten der HD10-Studie kam es nach der Rezidivtherapie zu sekundären Neoplasien. In der HD13 Studie erkrankten hingegen keine Patienten mehr an sekundären Neoplasien (Tabelle 08).

	HD10		HD13		Total	
	N	%	N	%	N	%
Todesursachen						
HL	2	33	5	63	7	50
Toxizität	1	17	1	13	2	14
Sekundäre Neoplasien	2	33			2	14
Andere Erkrankungen			1	13	1	7
unbekannt			1	13	1	7
unbekannt, wahrscheinlich HL	1	17			1	7
Total	6	100	8	100	14	100

Tabelle 08: Todesursachen nach ASZT in HD10 und HD13.

Die Kaplan-Meier Analysen zeigten zudem für Patienten über 60 Jahre ein schlechteres zweites PFS als bei jüngeren Patienten (Abbildung 7).

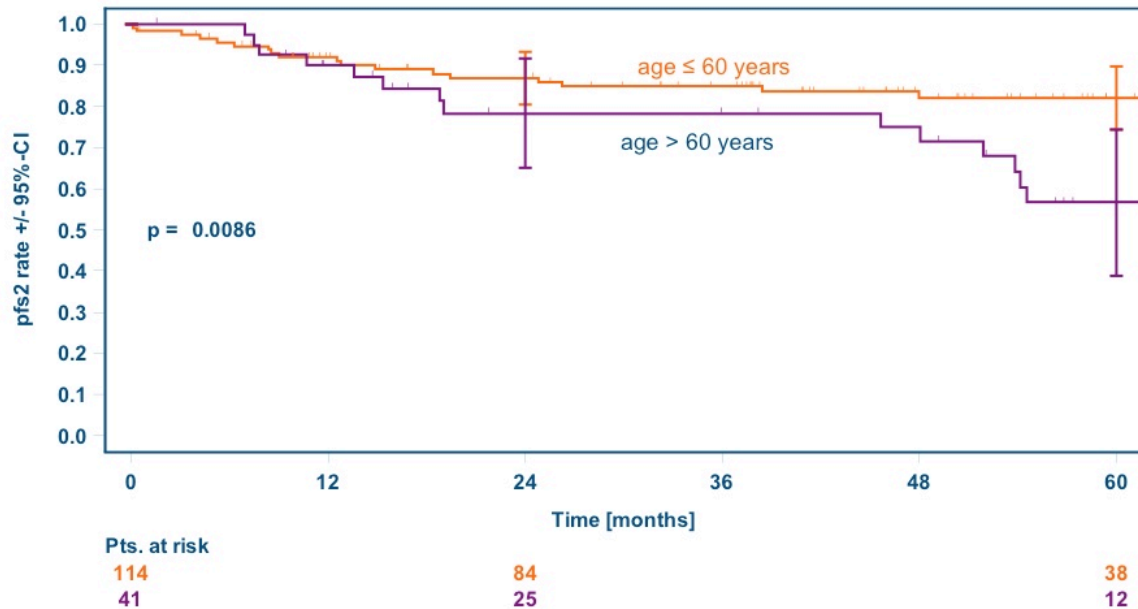


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve des zweiten PFS der ≤ und > 60-jährigen Patienten. Pfs2 Rate +/- 95% CI, p-Wert: 0,0086.

In der Folge wurden die zuvor identifizierten Einflussfaktoren Alter und unterschiedliches zweites PFS mit ASZT nach HD10 und HD13 berücksichtigt.

Eine Kaplan-Meier Analyse des zweiten PFS der gut vergleichbaren Gruppe der HD13 Patienten unter 60 Jahren zeigt, ein vergleichbares zweites PFS nach ASZT oder CTx. Das 2-Jahres PFS der unter 60-jährigen HD13 Patienten lag nach CTx bei 94% (95% CI= 85,7%-100%) im Vergleich zu 83,3% nach ASZT (95% CI=71,8%-94,8%) (Abbildung 8).

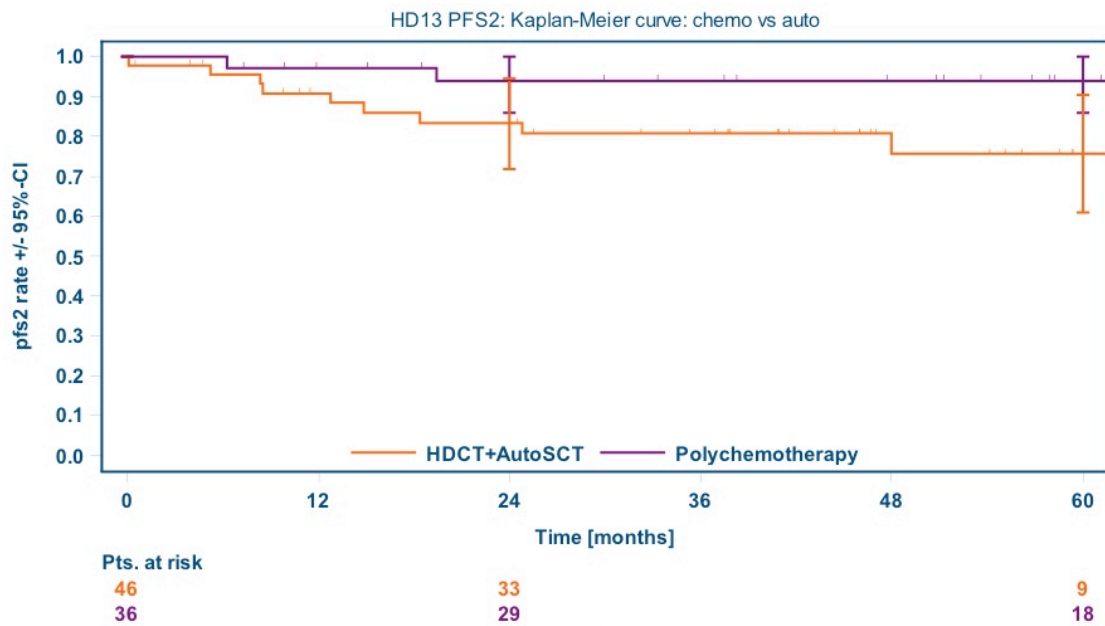


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve des zweiten PFS der HD13 Patienten \leq 60 Jahren. Pfs2 Rate +/- 95% CI.

In der gleichen Kohorte war auch das OS nach CTx und ASZT vergleichbar. Nach CTx lag das 2-Jahres OS bei 97,2% (95% CI=91,7%-100%) im Vergleich zu einem 2-Jahres OS von 88,4% nach ASZT (95% CI= 78,7%-98,1%) (Abbildung 9).

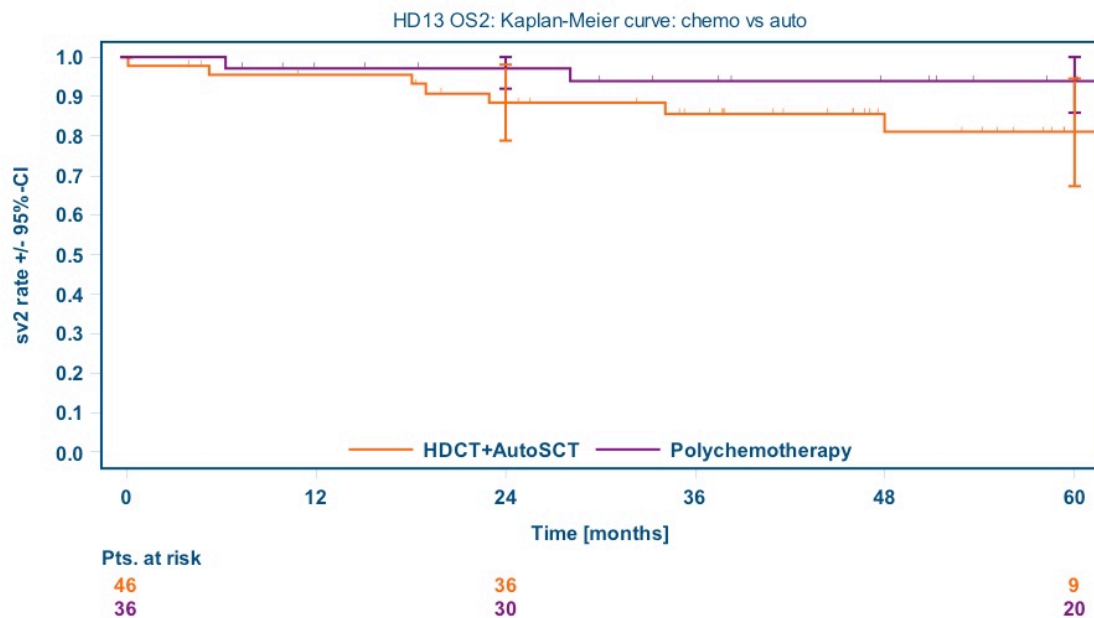


Abbildung 9: Zweites gesamtes Überleben der HD13 Patienten und Rezidiv-Patienten ≤ 60 Jahren, anhand einer Kaplan-Meyer-Kurve. Pfs2 Rate +/- 95% CI.

Eine multivariate Cox-Regressionsanalyse mit Adjustierung für die konfundierenden Variablen im Gesamtkollektiv zeigte ein signifikant niedrigeres zweites PFS bei Patienten über 60 im Vergleich zu Patienten unter 60 Jahren [Hazard Ratio (HR) 3,0, 95% CI=1,5-6,1, Signifikanz-Wert (p)=0,0029] und bei ASZT bei HD10- im Vergleich zu HD13-Patienten (HR=2,8, 95% CI=1,05-7,7 p=0,0406). In der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied des zweiten PFS nach CTx im Vergleich zur ASZT (HR=0,7, 95% CI=0,3-1,6, p=0,39; Tabelle 09). Die Ergebnisse für das OS nach Rezidiv waren mit einer HR von 3,1 für den negativen Einfluss des Alters (95% CI=1,4-6,7, p=0,0044) und einer HR von 2,9 für den negativen historischen Effekt der ASZT in der HD10 Studie (95% CI=0,97-8,7, p=0,06) vergleichbar (Tabelle 10). Die Effektivität der CTx erscheint der ASZT nicht unterlegen.

Variable	HR (95% CI)	p-Wert
Alter		
Alter ≤ 60 Jahre		
Alter > 60 Jahre	3.0 (1.5-6.1)	0.0029
Historischer Effekt von ASZT in HD10		
CTx oder ASZT in HD13		
ASZT in HD10	2.8 (1.05-7.7)	0.0406
CTx vs. ASZT		
ASZT		
CTx	0.7 (0.3-1.6)	0.39

N=155, PFS-Ereignisse=36

Tabelle 09: Cox-Regressionsanalyse für zweites PFS.

Variabel	HR (95% CI)	p-Wert
Alter		
Alter ≤ 60 Jahre		
Alter > 60 Jahre	3.1 (1.4-6.7)	0.0044
Historischer Effekt von ASZT in HD10		
CTx oder ASZT in HD13		
ASZT in HD10	2.9 (0.97-8.7)	0.0566
CTx vs. ASZT		
ASZT		
CTx	0.8 (0.3-1.9)	0.57

N=155, PFS-Ereignisse=36
HDCT+ASZT= hoch-dosis Chemotherapie und autologe SZT (Strategie)

Tabelle 10: Cox-Regressionsanalyse für OS.

4 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Krankheits- und Behandlungscharakteristika eines HL-Rezidives nach initialem Ansprechen auf eine ABVD-basierende Erstlinientherapie eines ES-HL evaluiert. Insgesamt trat bei 174 Patienten von 2872 im Rahmen der GHSG HD10 und HD13 Studie behandelten Patienten ein auswertbares Rezidiv auf. Diese Rezidive traten überwiegend in frühen Stadien und mehr als 12 Monate nach der Erstdiagnose des HL auf. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Mehrheit dieser Patienten (49%) eine erneute CTx mit v.a. BEACOPP oder ABVD als Rezidiv-Therapie anstelle der üblicherweise empfohlenen ASZT (41%) erhielt. Unter Berücksichtigung der im Rahmen dieser Analyse identifizierten Störfaktoren wie Alter und ASZT als Rezidiv-Therapie bei Patienten der GHSG HD10 Studie, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem zweiten PFS und OS mit einer CTx gegenüber einer ASZT bei Rezidiv nach ES-HL.

Es konnte eine Korrelation zwischen höherem Alter und häufigerer Anwendung einer CTx im Vergleich zur ASZT beobachtet werden. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass hohes Alter und die damit einhergehenden Komorbiditäten Kontraindikationen für eine intensivierete Zweitlinientherapie mit einer ASZT sind. Auffällig ist, dass auch bei jüngeren Patienten entgegen der Erwartung vermehrt eine CTx eingesetzt wurde. Die Auswahl der Therapie unterlag dem individuellen Ermessen des jeweils behandelnden Arztes und ist im Rahmen dieser retrospektiven Erhebung nicht ausreichend zu evaluieren. Womöglich trugen auch zu erwartende Kurz- und Langzeit-Toxizitäten in Zusammenhang mit der ASZT dazu bei, dass auch bei jüngeren Patienten häufig die möglicherweise weniger intensive CTx gewählt wurde (CTx und ASZT bei Patienten \leq 60 Jahre: 46% und 54%, vgl. Tabelle 6).

Die Mehrzahl der mit CTx behandelten Patienten (68%) erhielt mit BEACOPP im Rezidiv nach einer initialen Therapie mit ABVD eine anders zusammengesetzte Chemotherapie. Eine erneute Chemotherapie mit ABVD im Rezidiv wurde jedoch bei 19% der Patienten dokumentiert. Zwischen den GHSG Studien HD10 und HD13 konnten keine relevanten Unterschiede bei der Auswahl und Zusammensetzung der CTx im Rezidiv festgestellt werden.

Die Anzahl der verabreichten Zyklen variierte auch bei der Rezidivtherapie je nach klinischem Stadium im Rezidiv und der resultierenden Erstlinien-Risikogruppierung. Ein detaillierter Vergleich zwischen der Effektivität einer BEACOPP- oder ABVD-Therapie im HL Rezidiv ist aufgrund der jeweils relativ kleinen Fallzahl und dem Einfluss des Alters auf die Wahl der Therapie im Rahmen der vorliegenden Auswertung nicht sinnvoll möglich. Es ist zudem davon auszugehen, dass die Entscheidung für eine CTx anstelle einer ASZT auf weitere nicht erfasste Einflussfaktoren wie zum Beispiel Komorbiditäten, den individuellen Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Rezidiv, sowie persönliche Präferenzen der Patienten zurückzuführen ist.

Neben dem zu erwartenden Einflussfaktor Alter stellte sich auch die ASZT bei Patienten, welche initial im Rahmen der weiter zurückliegenden HD10 Studie therapiert wurden als störende Variable heraus. Im Gegensatz zu den Patienten der aktuelleren HD13 Studie ließ sich bei den HD10 Patienten ein niedrigeres zweites PFS nach ASZT beim Rezidiv beobachten. Die ASZT wurde erst im Anschluss an die HD10 Studie allgemein als Standard-Rezidiv-Therapie des HL festgelegt. Demnach wurden insgesamt weniger Rezidiv-Patienten aus der HD10 Studie (27%) mit einer ASZT behandelt als aus der HD13 Studie (45%). Das niedrigere zweite PFS lässt sich möglicherweise wie folgt erklären: Zu der Zeit, als HD10 Rezidiv-Patienten ihre ASZT erhielten, war die klinische Routine und supportive Maßnahmen für dieses intensive Therapieverfahren noch in der Entwicklungsphase. Dieses ist sehr wahrscheinlich auch für die höhere Prozentzahl von Todesfällen aufgrund von anderen Ursachen als dem HL nach ASZT bei Patienten der HD10 Studie (67%) im Vergleich zur HD13 Studie (39%) verantwortlich. Unter Berücksichtigung dieser Störfaktoren wurde eine multivariable Cox-Regression-Analyse durchgeführt. Diese zeigte keine signifikanten Unterschiede des zweiten PFS oder OS bei Behandlung mit einer CTx oder ASZT im Rezidiv nach ES-HL. Diese Ergebnisse konnten durch Sensitivitätsanalysen anhand von Kaplan-Meier-Kurven sowie durch eine Analyse der, aufgrund fehlender Störfaktoren gut vergleichbaren Subgruppe der unter 60-jährigen HD13-Patienten, bestätigt werden. Die Effektivität der CTx im Rezidiv war bei HD13 Patienten zudem unabhängig von der Intensität der Erstlinienbehandlung.

Wie schon im Kapitel „Fragestellung der Arbeit“ beschrieben, beziehen sich die meisten Daten zur Zweitlinien-Therapie eines HL-Rezidivs nach initial erfolgreichem Therapieansprechen eines ES-HL auf Patienten, welche ursprünglich nur mit einer Radiotherapie behandelt wurden. Eine 1988 veröffentlichte Analyse von Olver, Wolf und Cruickshank beschreibt anhand von 166 Patienten mit HL die Wirksamkeit der Therapie von mindestens sechs Zyklen Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin und Prednison (MOPP) in dieser Situation. 83% der Patienten hatten nach einer isolierten Radiotherapie bei Erstdiagnose ein Rezidiv erlitten und anschließend MOPP als Rezidivtherapie erhalten. Eine CR wurde bei 71% der Patienten beobachtet und das 5-Jahres OS belief sich auf 72% (60).

Eine aktuellere Studie von Ruffer und Kollegen beleuchtet die Wirksamkeit einer systemischen Rezidiv-Therapie mit Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison (COPP) für Patienten, welche ursprünglich bei einem ES-HL mit alleiniger Radiotherapie behandelt wurden. Das mediane Alter der 107 Patienten mit Rezidiv lag bei 34 Jahren. Das HL Rezidiv trat im Durchschnitt 19 Monate nach Erstdiagnose auf. Eine Behandlung mit COPP/ABVD war bei 69% der Patienten dokumentiert, 21% erhielten BEACOPP, sowie weitere 3% anderen Regime und 7% eine erneute alleinige Radiotherapie. In 87% der Fälle wurde eine CR erreicht. Die Analyse zeigte eine Drei-Jahres-Freiheit von zweitem Therapieversagen (FF2F) von 81% und ein OS von 89%. Die Therapie mit BEACOPP zeigte sich hierbei den anderen Therapien mit einer CR-Rate von 100% überlegen. Nach COPP/ABVD wurde bei 85% der Patienten eine CR dokumentiert (68). Beide Studien verdeutlichen das kurative Potential von einer CTx auch im HL Rezidiv. Eine eingeschränkte Wertigkeit für die aktuelle Therapielandschaft ergibt sich jedoch insofern, als nur Patienten, die bei Erstdiagnose mit einer heutzutage in der Regel obsoleten alleinigen Radiotherapie behandelt wurden, untersucht wurden.

Eine retrospektive Studie aus Kroatien von Radman und Kollegen untersuchte Behandlungsansätze im HL-Rezidiv nach Erstlinientherapie mit dem MOPP-Regime und einer Radiotherapie. Patienten mit einem refraktären Verlauf oder einem frühen Rezidiv erhielten ABVD als CTx im Rezidiv. Patienten mit einem

späten Rezidiv dagegen erhielten erneut MOPP als Rezidiv CTx. Die vergleichsweise besten Ergebnisse ließen sich bei den Patienten mit einem späten Rezidiv (>12 Monate) nach Erstdiagnose und Fehlen ungünstiger prognostischer Faktoren beobachten. Hier lag die CR bei 75%. Nach Frührezidiv zeigte sich hingegen eine CR von nur 55%; nach primär refraktärem Verlauf betrug die CR Rate 35%. Insgesamt waren die Behandlungsergebnisse mit einer 10-Jahres Freiheit von Therapieversagen (FFTF) von 16% und einem 10-Jahres OS von 21% ungünstig (64).

Eine Studie der GHSG zeigte an einem kleinen Patientenkollektiv bereits 2007, dass bei Patienten mit einem Spätrezidiv nach einer Primärtherapie mit 2 Zyklen ABVD plus IF-RT eine intensive konventionelle Chemotherapie mit z.B. 6 Zyklen BEACOPPesk eine Therapieoption sein könnte. Von 42 Patienten aus den GHSG Studien HD7, HD10 und HD13 erlitten 8 einen primären progredienten Verlauf, 7 ein frühes Rezidiv und 27 ein spätes Rezidiv. Insgesamt wurden 24 der Patienten im Rezidiv mit einer CTx behandelt, 14 erhielten eine ASZT und 4 eine alleinige Radiotherapie. Die Ansprechrate lag bei 93% nach ASZT und war mit einer Ansprechrate von 91% nach BEACOPPesk vergleichbar (78).

Im Rahmen der von Cavalieri und Kollegen 2009 veröffentlichten italienischen Analyse wurde die Effektivität von BEACOPPesk als CTx eines rezidivierten HL zum einen bei refraktären Patienten oder solchen mit einem Rezidiv nach Erstlinientherapie (Gruppe A) und zum anderen bei Patienten nach einer ASZT (Gruppe B) evaluiert. In Bezug auf die vorliegende Arbeit sind in erster Linie die Ergebnisse der Gruppe A interessant. In dieser Gruppe wurden 5 der 10 Patienten mit BEACOPPesk aufgrund eines Frührezidivs therapiert, 3 Patienten aufgrund eines Spätrezidivs und 2 bei zuvor unzureichendem, nur teilweisem Ansprechen. Alle Patienten erhielten zuvor als Erstlinientherapie ABVD in Kombination mit einer Radiotherapie. Der Einsatz von BEACOPP als Rezidivtherapie in dieser kleinen Patientengruppe lieferte Ergebnisse, die zuvor beschriebenen Erfahrungen mit konventionellen Chemotherapien als Rezidivtherapie überlegen waren. Mit BEACOPP wurden ein OS, PFS und eine kumulative Rezidiv-Inzidenz nach 3 Jahren von 90%, 50% und 33,3% in

Gruppe A und 61%, 31% und 37,5% in Gruppe B beobachtet. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine CTx mit BEACOPP ein effektives Regime für refraktäre Patienten und Rezidivpatienten nach Erstlinientherapie sowie eingeschränkt auch für Rezidivpatienten nach ASZT ist (18).

Die ausschlaggebende Studie zur Etablierung der ASZT als Standardtherapie beim HL-Rezidiv ist die HDR1-Studie der GHSG, die durch Schmitz und Kollegen initial veröffentlicht wurde. Hierbei wurde nach drei Jahren mit 55% eine überlegene FFTF bei denjenigen Patienten beobachtet, die zwei Zyklen Dexamethason, Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan (Dexa-BEAM) gefolgt von einer ASZT erhielten. Bei den Patienten, welche nur 4 Zyklen Dexa-BEAM ohne ASZT erhielten, lag die 3-Jahres FFTF hingegen nur bei 34%. Das 3-Jahres OS in beiden Gruppen war mit 71% und 65% in der Primärauswertung nicht signifikant unterschiedlich (75).

Die genannten Studien liefern historische, nur eingeschränkt relevante Daten zur Bedeutung einer CTx als Rezidiv-Therapie des HL. Radmans' Studie aus Kroatien zeigt anhand eines relativ kleinen Patientenkollektives in erster Linie die Limitationen für eine CTx beim HL-Rezidiv. Patienten mit einem initial refraktären Verlauf oder einem frühen Rezidiv profitieren demnach nicht von einer CTx. Zufriedenstellende Remissionsraten mit 10-Jahres PFS von 30-40% konnten nur bei Patienten mit einem späten Rezidiv beobachtet werden und deuten darauf hin, dass bei diesen Patienten mit insgesamt günstigerem Krankheitsverlauf eine CTx eine mögliche Therapieoption darstellt.

Die Studien von Olver und Rüffer zeigten ebenfalls das kurative Potential einer CTx im HL Rezidiv, jedoch wurden hier ausschließlich Patienten betrachtet, die bei Erstdiagnose nur bestrahlt wurden. Die Studie von Cavalieri und Kollegen dagegen beinhaltete auch Patienten mit HL im fortgeschrittenen Stadium sowie mit initial refraktärem Verlauf, welche bei Erstdiagnose ABVD erhalten hatten. Obwohl es sich hierbei um ein Patientenkollektiv mit höherem Risiko als in der vorliegenden Auswertung handelt, konnten mit BEACOPP als Rezidiv-Therapie ein relevantes 3-Jahres PFS und OS beobachtet werden. Auch die GHSG-

Studie von 2007 deutet auf das kurative Potential von BEACOPP beim Rezidiv eines HL des frühen Stadiums hin.

Die in dieser Arbeit evaluierte Subgruppe der Patienten zeigte bei der Erstdiagnose eines ES-HL ein positives Ansprechen auf eine moderat intensive ABVD-basierte Erstlinientherapie. Es handelt sich demnach um ein Patientenkollektiv mit einem vermeintlich günstigeren Risikoprofil, welches von einer Zweitlinientherapie mit einer CTx bei Rezidiv anstelle einer ASZT profitieren könnte. Anhand der hier dargelegten Daten und Ergebnisse der statistischen Analysen lässt sich schlussfolgern, dass die CTx mit BEACOPP oder ABVD als Rezidiv-Therapie des HL für eine ausgewählte Patientengruppe mit Rezidiv nach konventioneller Erstlinientherapie des ES-HL eine vertretbare Therapieoption darstellt. Dies trifft vor allem für Patienten mit Kontraindikationen gegen eine ASZT oder bei mangelnden medizinischen Ressourcen zu.

Die vorliegende Datenanalyse ist neben den bereits genannten Aspekten jedoch durch mehrere Faktoren limitiert. Zum einen handelt es sich um eine retrospektive Studie, wodurch es zu den bereits diskutierten Störfaktoren und Bias aufgrund weiterer nicht zu berücksichtigender Einflussfaktoren kommt. Die Daten wurden nicht in einer randomisierten kontrollierten Studie erhoben und die beiden verglichenen Therapie-Gruppen unterscheiden sich daher nicht zufällig. Demnach könnte ein versteckter Bias die Ergebnisse beeinflussen, obwohl bereits für die zwei Einflussquellen, Alter und historischer Nachteil der ASZT nach HD10, adjustiert wurde. Des Weiteren spielt hier die persönliche Entscheidung des behandelnden Arztes eine große Rolle. Die behandelnden Ärzte haben das jeweilige Therapieverfahren unabhängig gewählt. Die Wahl der Therapie ist von verschiedenen individuellen Faktoren abhängig, die den uns zur Verfügung stehenden Daten nicht entnommen werden können. Des Weiteren wurde der Einfluss einer zusätzlich zur CTx oder ASZT durchgeführten Radiotherapie nicht detailliert erfasst. Das analysierte Patientenkollektiv ist außerdem relativ klein, sodass keine genaueren Vergleiche zwischen den Therapiegruppen möglich sind.

Es bleibt zu bedenken, dass auch eine BEACOPP-Therapie mit vier bis sechs Zyklen mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht und möglicherweise eine ähnliche Toxizität wie die ASZT aufweist. Genauere Angaben zu der Zyklus-Anzahl der BEACOPP-Therapie würden hier eine detailliertere Analyse ermöglichen. Die Möglichkeit hierzu ist jedoch in dieser Arbeit nicht gegeben, da die Patienten diesbezüglich nicht ausreichend dokumentiert wurden. Es lässt sich anhand der Analyse zwar davon ausgehen, dass die CTx in Hinblick auf das zweite PFS und OS der ASZT nicht unterlegen ist, jede Therapieentscheidung bei Rezidiv nach ES-HL sollte jedoch nach Abwägung von Nutzen und Risiko der Behandlungsansätze individuell gefällt werden. Der Vorteil einer ASZT gegenüber einer alleinigen CTx wurde in einer prospektiv randomisierten Studie gezeigt, sodass diese Behandlung, sofern lokal verfügbar und dem Patienten zumutbar, weiterhin als Standard gilt.

Die Therapieoptionen des HL-Rezidivs haben sich in den vergangenen Jahren deutlich weiterentwickelt. Die Zulassungen von BV und den anti-PD1 Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab eröffnen erhebliche neue Möglichkeiten für Patienten mit einem HL-Rezidiv oder refraktärem Verlauf. Diese neuen Entwicklungen könnten dazu führen, dass in der Zukunft auf intensiviertere konventionelle Therapien und ASZT verzichtet werden kann. Das hier untersuchte Patientenkollektiv kann die neuen Therapiemöglichkeiten noch nicht widerspiegeln, sodass die zukünftige Anwendbarkeit der erlangten Ergebnisse offen bleibt. Die vorliegende Arbeit bietet jedoch eine Datengrundlage zur Therapieentscheidung und Aufklärung von Patienten mit Rezidiv nach ES-HL und kann als Referenzkohorte für die Effektivität neuerer Verfahren dienen.

5 Zusammenfassung

Das HL ist eine der häufigsten malignen Erkrankungen des jungen Erwachsenen und das ES-HL ist mit zwei Zyklen ABVD und 20 Gy IF-RT sehr gut behandelbar. Im Gegensatz zu risikoadaptierten und zunehmend individualisierten Erstlinientherapien werden HL Rezidivpatienten intensiviert mit einer Salvagetherapie und ASZT behandelt. Die hier vorliegende retrospektive Analyse evaluiert die Behandlungscharakteristika von 174 Patienten mit Rezidiv nach HL Therapie in den GHSG Studien HD10 (n=53) und HD13 (n=121), die in dieser Situation ein Niedrigrisikokollektiv darstellen.

Rezidive nach HL traten meist im Stadium I-II und nach 12 Monaten und später auf. Eine CTx wurde bei 49% und eine ASZT bei 41% der Patienten durchgeführt. BEACOPP (68%) war gefolgt von ABVD (19%) die häufigste CTx. Patienten über 60 Jahre wurden vermehrt mit CTx behandelt (67%) und zeigten wie die Patienten, welche in HD10 mit einer ASZT behandelt wurden, ein schlechteres zweites progressionsfreies Überleben (PFS). Unter Berücksichtigung dieser konfundierenden Variablen zeigte sich in einer multivariaten Cox-Regressions Analyse eine Nicht-Unterlegenheit der CTx versus der ASZT im Hinblick auf das zweite PFS (HR 0.7; 95% CI 0.3-1.6; p=0,39) und das OS. Diese Beobachtung wurde durch Sensitivitätsanalysen mittels Kaplan-Meier-Kurven bestätigt und das 2-Jahres PFS der mit CTx behandelten Patienten betrug im Vergleich zur ASZT 94,0% versus 83,3%.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass eine CTx im Rezidiv nach HL im frühen Stadium regelmäßig auch bei jüngeren Patienten zum Einsatz kommt und die Therapieergebnisse mit der intensiveren ASZT vergleichbar sind. Eine CTx wie z.B. BEACOPP stellt daher in dieser Situation eine Behandlungsalternative dar, insbesondere wenn eine ASZT nicht verfügbar oder aufgrund von Alter oder Komorbiditäten nicht durchführbar ist.

6 Vorabveröffentlichungen

Ergebnisse dieser Arbeit wurden unter Mitwirkung von Frau Teresa Guhl in 2020 als Volltextpublikation im *Journal of Clinical Oncology* (JCO) veröffentlicht: Bröckelmann PJ, Müller H, Guhl T, Behringer K, Fuchs M, Moccia AA, Rank A, Soekler M, Vieler T, Pabst T, Baues C, Von Tresckow B, Borchmann P, Engert A (2020). Relapse After Early-Stage, Favorable Hodgkin Lymphoma: Disease Characteristics and Outcomes With Conventional or High-Dose Chemotherapy. JCO 2020 39 (2): 107-115. doi: 10.1200/JCO.20.00947 (14).

7 Literaturverzeichnis

1. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokmann WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE (2003). Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 21(18): 3431–9
2. Alexander FE, Jarrett RF, Lawrence D, Armstrong AA, Freeland J, Gokhale DA, Kane E, Taylor GM, Wright DH, Cartwright RA (2000). Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. *Br J Cancer.* 82(5): 1117–21
3. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattry D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P (2015). PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 372(4): 311–9
4. Arai S, Fanale M, Devos S, Engert A, Illidge T, Borchmann P, Younes A, Morschhauser F, McMillan A, Horning SJ (2013). Defining a hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma.* 54(11): 2531–3
5. Armstrong AA, Weiss LM, Gallagher A, Jones DB, Krajewski AS, Angus B, Brown G, Jack AS, Wilkins BS, Onions DE (1992). Criteria for the definition of Epstein-Barr virus association in Hodgkin's disease. *Leukemia.* 6(9): 869–74
6. AWMF (2013). Hodgkin Lymphom Leitlinie Kurzversion. *Awmf:* 1–53
7. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, Sasse S, Fuchs M, Topp MS, Soekler M, Mathas S, Meissner J, Wilhelm M, Koch P, Lindemann HW, Schalk E, Semrau R, Kriz J, Vieler T, Bentz M, Lange E, Mahlberg R, Hassler A, Vogelhuber M, Hahn D, Mezger J, Krause SW, Skoetz N, Böll B, Von Tresckow B, Diehl V, Hallek M, Borchmann P, Stein H, Eich H, Engert A (2015). Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): An open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 385(9976): 1418–27
8. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, Wessels C, Wiehlpütz M, Rosenbrock J, Halbsguth T, Reiners KS, Schober T, Renno JH, Von Wolff M, Van Der Ven K, Kuehr M, Fuchs M, Diehl V, Engert A, Borchmann P (2013). Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin study group HD13 to HD15 Trials. *J Clin Oncol.* 31(2): 231–9
9. Bigenwald C, Galimard J-E, Quero L, Cabannes-Hamy A, Thieblemont C, Boissel N, Brice P (2017). Hodgkin lymphoma in adolescent and young adults: Insights from an adult tertiary single-center cohort of 349 patients. *Oncotarget.* 8(45): 80073–82
10. Böll B, Bredenfeld H, Görgen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M, Markova J, Keller U, Graeven U, Kremers S, Geissler M, Trenn G, Fuchs M, Von Tresckow B, Eichenauer DA, Borchmann P, Engert A (2011). Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood.* 118(24): 6292–8
11. Böll B, Goergen H, Behringer K, Bröckelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A, Greil R, Von Tresckow B, Eichenauer DA, Bürkle C, Borchmann S, Fuchs M, Diehl V, Engert A, Borchmann P (2016). Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: Analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood.* 127(18): 2189–92
12. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, Zijlstra JM, Markova J, Meissner J, Feuring-Buske M, Hüttmann A, Dierlamm J, Soekler M, Beck HJ, Willenbacher W, Ludwig WD, Pabst T, Topp MS, Hitz F, Bentz M, Keller UB, Kühnhardt D, Ostermann H, Schmitz N, Hertenstein B, Aulitzky W, Maschmeyer G, Vieler T, Eich H, Baues C, Stein H, Fuchs M, Kuhnert G, Diehl V, Dietlein M, Engert A (2017). PET-guided treatment in patients with advanced-

- stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 390(10114): 2790–802
13. Bröckelmann PJ, Engert A (2015). The GHSG Approach to Treating Hodgkin's Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 10(3): 256–65
 14. Bröckelmann PJ, Müller H, Guhl T, Behringer K, Fuchs M, Moccia AA, Rank A, Soekler M, Vieler T, Pabst T, Baues C, von Tresckow B, Borchmann P, Engert A (2020). Relapse After Early-Stage, Favorable Hodgkin Lymphoma: Disease Characteristics and Outcomes With Conventional or High-Dose Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 39(2): 107-115
 15. Bröckelmann PJ, Sasse S, Engert A (2018). Balancing risk and benefit in early-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 131(15): 1666–78
 16. Bröckelmann PJ, Von Tresckow B, Borchmann P, Engert A (2015). Zielgerichtete Substanzen optimieren die Therapie. *Dtsch Ärzteblatt*. 112(39): 22–6
 17. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, Green MR, Gottlieb A, Peterson BA (1992). Chemotherapy of Advanced Hodgkin's Disease with MOPP, ABVD, or MOPP Alternating with ABVD. *N Engl J Med*. 327(21): 1478–84
 18. Cavalieri E, Maturro A, Annechini G, De Angelis F, Frattarelli N, Gentilini F, Grapulin L, Sacco M, Torelli F, Vignetti M, Mandelli F, Fo R, Pulsoni A (2009). Efficacy of the BEACOPP regimen in refractory and relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 50(11): 1803–8
 19. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, Radford J, Ribrag V, Molin D, Vassilakopoulos TP, Tomita A, von Tresckow B, Shipp MA, Zhang Y, Ricart AD, Balakumaran A, Moskowitz CH, KEYNOTE-087 for the (2017). Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 35(19): 2125–32
 20. Cheson BD (2011). Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*. 29(14): 1844–54
 21. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA (2014). Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol*. 32(27): 3059–67
 22. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 25(5): 579–86
 23. Cozen W, Timofeeva MN, Li D, Diepstra A, Hazelett D, Delahaye-Sourdeix M, Edlund CK, Franke L, Rostgaard K, Van Den Berg DJ, Cortessis VK, Smedby KE, Glaser SL, Westra HJ, Robison LL, Mack TM, Ghesquieres H, Hwang AE, Nieters A, De Sanjose S, Lightfoot T, Becker N, Maynadie M, Foretova L, Roman E, Benavente Y, Rand KA, Nathwani BN, Glimelius B, Staines A, Boffetta P, Link BK, Kiemenev L, Ansell SM, Bhatia S, Strong LC, Galan P, Vatten L, Habermann TM, Duell EJ, Lake A, Veenstra RN, Visser L, Liu Y, Urayama KY, Montgomery D, Gaborieau V, Weiss LM, Byrnes G, Lathrop M, Cocco P, Best T, Skol AD, Adami HO, Melbye M, Cerhan JR, Gallagher A, Taylor GM, Slager SL, Brennan P, Coetzee GA, Conti D V., Onel K, Jarrett RF, Hjalgrim H, Van Den Berg A, McKay JD (2014). A meta-analysis of Hodgkin lymphoma reveals 19p13.3 TCF3 as a novel susceptibility locus. *Nat Commun*. 5. doi:10.1038/ncomms4856
 24. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, Canellos GP, Peterson BA (2003). 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(4): 607–14

25. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, Ladetto M (2014). Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 25(July): iii70–5
26. Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H, Franklin J, Behringer K, Halbsguth T, Klimm B, Diehl V, Sasse S, Rothe A, Fuchs M, Boris B, Tresckow B Von, Borchmann P, Engert A (2016). Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma : a report from the German Hodgkin Study Group. *123(11): 1658–65*
27. Ekström K, Hjalgrim H, Brandt L, Baecklund E, Klareskog L, Ekbohm A, Askling J (2003). Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum.* 48(4): 963–70
28. El-Galaly TC, D'Amore F, Mylam KJ, Brown PDN, Bøgsted M, Bukh A, Specht L, Loft A, Iyer V, Hjorthaug K, Nielsen AL, Christiansen I, Madsen C, Johnsen HE, Hutchings M (2012). Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 30(36): 4508–14
29. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, Biggar RJ (2006). Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS.* 20(12): 1645–54
30. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig WD, Koch P, Hänel M, Pfreundschuh M, Wilhelm M, Trümper L, Aulitzky WE, Bentz M, Rummel M, Sezer O, Müller-Hermelink HK, Hasenclever D, Löffler M (2009). 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(27): 4548–54
31. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, Herrmann R, Pfreundschuh M, Sieber M, Tesch H, Franke A, Koch P, De Wit M, Paulus U, Hasenclever D, Loeffler M, Müller RP, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Diehl V (2007). Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: Final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol.* 25(23): 3495–502
32. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sökler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Král Z, Fuchs M, Müller-Hermelink H-K, Müller R-P, Diehl V (2010). Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 363(7): 640–52
33. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, Brice P, van't Veer MB, Walewski JA, Lederlin P, Tirelli U, Carde P, Van Den Neste E, Gyan E, Monconduit M, Diviné M, Raemaekers JMM, Salles G, Noordijk EM, Creemers G-J, Gabarre J, Hagenbeek A, Reman O, Blanc M, Thomas J, Vié B, Kluin-Nelemans JC, Viseu F, Baars JW, Poortmans P, Lugtenburg PJ, Carrie C, Jaubert J, Henry-Amar M (2007). Chemotherapy plus Involved-Field Radiation in Early-Stage Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 357(19): 1916–27
34. Gobbi PG, Attardo-parrinello G (1985). Serum Albumin in Hodgkin
35. Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, Gail MH, Li X, Mellemkjaer L, Olsen JH, Hemminki K, Linet MS (2004). Familial Aggregation of Hodgkin Lymphoma and Related Tumors. *Cancer.* 100(9): 1902–8
36. Halbsguth T V., Nogová L, Mueller H, Sieniawski M, Eichenauer DA, Schober T, Nisters-Backes H, Borchmann P, Diehl V, Engert A, Josting A (2010). Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood.* 116(12): 2026–32
37. Hamilton R, Andrews I, McKay P, Leach M (2014). Loss of utility of bone marrow

- biopsy as a staging evaluation for Hodgkin lymphoma in the positron emission tomography-computed tomography era: A West of Scotland study. *Leuk Lymphoma*. 55(5): 1049–52
38. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP (2004). Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol*. 22(15): 3046–52
 39. Herd MK, Woods M, Anand R, Habib A, Brennan PA (2012). Lymphoma presenting in the neck: Current concepts in diagnosis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 50(4): 309–13
 40. Heutte N, Flechtner HH, Mounier N, Mellink WA, Meerwaldt JH, Eghbali H, van't Veer MB, Noordijk EM, Kluin-Nelemans JC, Lampka E, Thomas J, Lugtenburg PJ, Viterbo L, Carde P, Hagenbeek A, van der Maazen RW, Smit WG, Brice P, van Marwijk Kooy M, Baars JW, Poortmans P, Tirelli U, Leeksa OC, Tomšič R, Feugier P, Salles G, Gabarre J, Kersten MJ, Van Den Neste E, Creemers GJM, Gaillard I, Meijnders P, Tertian G, Reman O, Muller HP, Troncy J, Blanc M, Schroyens W, Voogt PJ, Wijermans P, Rieux C, Fermé C, Henry-Amar M (2009). Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC-GELA H8 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 10(12): 1160–70
 41. Hjalgrim H (2012). On the aetiology of Hodgkin lymphoma. *Dan Med J*
 42. Hohaus S, Massini G, Giachelia M, Vannata B, Bozzoli V, Cuccaro A, D'Alo' F, Larocca LM, Raymakers RAP, Swinkels DW, Voso MT, Leone G (2010). Anemia in Hodgkin's lymphoma: The role of interleukin-6 and hepcidin. *J Clin Oncol*. 28(15): 2538–43
 43. Jaffe ES (2009). The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology*: 523–31
 44. Jarrett a F, Armstrong a a, Alexander E (1996). Epidemiology of EBV and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 7 Suppl 4(Suppl 4): 5–10
 45. Josting A, Müller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Döhner H, Aurer I, Swardova L, Fischer T, Niederwieser D, Schäfer-Eckart K, Schmitz N, Sureda A, Glossmann J, Diehl V, DeJong D, Hansmann ML, Raemaekers J, Engert A (2010). Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 28(34): 5074–80
 46. Josting A, Nogová L, Franklin J, Glossmann J-P, Eich HT, Sieber M, Schober T, Boettcher H-D, Schulz U, Müller R-P, Diehl V, Engert A (2005). Salvage Radiotherapy in Patients With Relapsed and Refractory Hodgkin's Lymphoma: A Retrospective Analysis From the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 23(7): 1522–9
 47. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, Dörken B, Hossfeld DK, Diehl V, Engert A (2002). Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: An effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 13(10): 1628–35
 48. Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, Olsen JH, Tryggvadottir L, Sundquist K, Tretli S, Hemminki K (2015). Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: A joint study from five Nordic countries. *Blood*. 126(17): 1990–5
 49. Küppers R (2009). The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer*. 9(1): 15–27
 50. Landgren O, Björkholm M, Montgomery SM, Hjalgrim H, Sjöberg J, Goldin LR, Askling J (2006). Personal and family history of autoimmune diabetes mellitus and susceptibility to young-adult-onset Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*. 118(2). doi:10.1002/ijc.21347
 51. Liu Y, Sattarzadeh A, Diepstra A, Visser L, Van Den Berg A (2014). The microenvironment in classical Hodgkin lymphoma: An actively shaped and essential tumor component. *Semin Cancer Biol*. 24: 15–22
 52. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, Weiss LM, Nathwani BN, Hernandez AM,

- Taylor CR, Hamilton AS, Deapen DM, Rappaport EB (1995). Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med.* 332(7): 413–8
53. Macmahon B (1966). Epidemiology of Hodgkin ' s Disease. *Cancer Res.* 26(12): 1189–200
 54. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S (1993). Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer.* 71(6): 2062–71
 55. Mishell JM, Hwang T (2002). Cases from the Osler Medical Service at Johns Hopkins University. Herpetic keratitis. *Am J Med.* 113(3): 242–3
 56. Morschhauser F, Brice P, Fermé C, Diviné M, Salles G, Bouabdallah R, Sebban C, Voillat L, Casasnovas O, Stamatoullas A, Bouabdallah K, André M, Jais JP, Cazals-Hatem D, Gisselbrecht C (2008). Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: Results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol.* 26(36): 5980–7
 57. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, Sievers EL, Chi A, Larsen EK, Hunder NN, Walewski J (2015). Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 385(9980): 1853–62
 58. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Viviani S, Bachanova V, Sureda A, McClendon T, Lee C, Lisano J, Sweetenham J (2018). Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood.* 132(25): 2639–42
 59. Nogová L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rüdiger T, Josting A, Bredenfeld H, Skripnitchenko R, Müller RP, Müller-Hermelink HK, Diehl V, Engert A (2008). Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: A comprehensive analysis from the german Hodgkin study group. *J Clin Oncol.* 26(3): 434–9
 60. Olver IN, Wolf MM, Cruickshank D, Worotniuk V, Ding JC, Cooper IA, Matthews JP (1988). Nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisolone for relapse after radiation in hodgkin's disease. An analysis of long-term follow-up. *Cancer.* 62(2): 233–9
 61. Pappa VI, Hussain HK, Reznik RH, Whelan J, Norton AJ, Wilson AM, Love S, Lister TA, Rohatiner AZ (1996). Role of image-guided core-needle biopsy in the management of patients with lymphoma. *J Clin Oncol.* 14(9): 2427–30
 62. Puig N, Pintilie M, Seshadri T, Al-Farsi K, Franke N, Keating A, Kuruvilla J, Crump M (2011). High-dose chemotherapy and auto-SCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 46(10): 1339–44
 63. Quinlan, S.C., Landgren, O., Morton, L.M., Engels EA (2010). Hodgkin Lymphoma among U.S. Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation.* 90(9): 1011–5
 64. Radman I, Bašić N, Labar B, Kovačević J, Aurer I, Bogdanić V, Zupančić-Šalek S, Nemet D, Jakić-Razumović J, Mrsić M, Šantek F, Grgić-Markulin L, Boban D (2002). Long-term results of conventional-dose salvage chemotherapy in patients with refractory and relapsed Hodgkin's disease (Croatian experience). *Ann Oncol.* 13(10): 1650–5
 65. Raemaekers JMM, André MPE, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, Brice P, Fermé C, Van Der Maazen R, Gotti M, Bouabdallah R, Sebban CJ, Lievens Y, Re A, Stamatoullas A, Morschhauser F, Lugtenburg PJ, Abruzzese E, Olivier P, Casasnovas RO, Van Imhoff G, Raveloarivahy T, Bellei M, Van Der Borgh T, Bardet S, Versari A, Hutchings M, Meignan M, Fortpied C (2014). Omitting Radiotherapy in early positron emission tomography-negative

- stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol.* 32(12): 1188–94
66. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2017). Krebs in Deutschland für 2013/2014. doi:10.17886/rkipubl-2017-007
 67. Roddie C, Peggs KS (2009). Hodgkin's lymphoma. *Medicine (Baltimore).* 37(4): 208–11
 68. Ruffer JU, Ballova V, Glossmann J, Sieber M, Franklin J, Nogova L, Diehl V, Josting A (2005). BEACOPP and COPP/ABVD as salvage treatment after primary extended field radiation therapy of early stage Hodgkins disease - results of the German Hodgkin Study Group. *Leuk Lymphoma.* 46(11): 1561–7
 69. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, Nozza A, Sarina B, Morengi E, Castagna L, Tirelli U, Balzarotti M (2007). Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: A new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 92(1): 35–41
 70. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, Plütschow A, Müller H, Kreissl S, Buerkle C, Borchmann S, Fuchs M, Borchmann P, Diehl V, Engert A (2017). Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: Updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. *J Clin Oncol.* 35(18): 1999–2007
 71. Sasse S, Klimm B, Görden H, Fuchs M, Heyden-Honerkamp A, Lohri A, Koch O, Wilhelm M, Trenn G, Finke J, Müller RP, Diehl V, Eich HT, Borchmann P, Engert A (2012). Comparing long-term toxicity and efficacy of combined modality treatment including extended- or involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 23(11): 2953–9
 72. Schattner A, Keshet N (2010). Pel-Ebstein Cyclic Fever: Not Just Lymphoma. *Am J Med.* 123(7): e3
 73. Scheuvens R, Hodgkin-studiengruppe PBD (2017). Immuntherapie beim Hodgkin-Lymphom. *Info Onkol. Jg.20(S1):* 36–42
 74. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Müller P, Kirchner H, Lohri A, Decker S, Koch B, Hasenclever D, Goldstone AH, Diehl V (2002). Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomised trial. *Lancet.* 359(9323): 2065–71
 75. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Müller P, Kirchner H, Lohri A, Decker S, Koch B, Hasenclever D, Goldstone AH, Diehl V (2002). Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomised trial. *Lancet.* 359(9323): 2065–71
 76. Schmitz R, Stanelle J, Hansmann M-L, Küppers R (2009). Pathogenesis of Classical and Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 4(1): 151–74
 77. Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M, Ghez D, Dupuis J, Marçais A, Deau-Fischer B, Bouabdallah R, Sebban C, Salles G, Brice P (2016). Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. *Haematologica.* 101(4): 474–81
 78. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L, Glossmann JP, Schober T, Nisters-Backes H, Diehl V, Josting A (2007). Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 25(15): 2000–5
 79. Skibola CF, Curry JD, Nieters A (2007). Genetic susceptibility to lymphoma.

- Haematologica. 92(7): 960–9
80. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, Borchmann P (2013). Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 14(10): 943–52
 81. Smith SM, van Besien K, Carreras J, Bashey A, Cairo MS, Freytes CO, Gale RP, Hale GA, Hayes-Lattin B, Holmberg LA, Keating A, Maziarz RT, McCarthy PL, Navarro WH, Pavlovsky S, Schouten HC, Seftel M, Wiernik PH, Vose JM, Lazarus HM, Hari P (2008). Second Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Lymphoma after a Prior Autologous Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 14(8): 904–12
 82. Storm HH, Klint Å, Tryggvadóttir L, Gislum M, Engholm G, Bray F, Hakulinen T (2010). Trends in the survival of patients diagnosed with malignant neoplasms of lymphoid, haematopoietic, and related tissue in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol (Madr).* 49(5): 694–712
 83. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, Passweg J, Martino R, Valcarcel D, Besalduch J, Duarte R, Leon A, Pascual MJ, Garcia-Noblejas A, Corral LL, Xicoy B, Sierra J, Schmitz N (2012). Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (. *Haematologica.* 97(2): 310–7
 84. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, Hoskin PJ, Lister TA, Radford JA, Rohatiner AZS, Linch DC (2011). Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: A collaborative British cohort study. *J Clin Oncol.* 29(31): 4096–104
 85. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman J. (2008). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. vol 4th. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
 86. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V (2002). Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 13(suppl 4): 147–52
 87. Von Tresckow B, Plütschow 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 (2012). Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial. *J Clin Oncol.* 30(9): 907–13
 88. Vener C, Guffanti A, Pomati M (2000). Soluble cytokine levels correlate with the activity and clinical stage of Hodgkin's disease at diagnosis. *Leuk Lymphoma.* 37: 333–9
 89. Wieland A, Kerbl R, Berghold A, Schwinger W, Mann G, Urban C (2003). C-reactive protein (CRP) as tumor marker in pediatric and adolescent patients with Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol.* 41(1): 21–5
 90. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A (2010). Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Relapsed CD30-Positive Lymphomas. *N Engl J Med.* 363(19): 1812–21
 91. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, Armand P, Fanale M, Ratanatharathorn V, Kuruvilla J, Cohen JB, Collins G, Savage KJ, Trneny M, Kato K, Farsaci B, Parker SM, Rodig S, Roemer MGM, Ligon AH, Engert A (2016). Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 17(9): 1283–94

8 Lebenslauf

Teresa Sofia Guhl
geb. 25.02.1990 in Köln

Klinische Erfahrung

Seit 03/2020	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe Vinzenz-Pallotti-Hospital Bensberg, Vollzeit
08/2019- 02/2020	Assistenzärztin für Anästhesiologie und Intensivmedizin Universitätsklinikum Köln, Vollzeit
5/2018- 4/2019	Praktisches Jahr Gynäkologie: Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln Chirurgie: Hospital General Honorio Delgado, Arequipa, Peru Innere Medizin: Universitätsklinikum Köln (Teil 1: Onkologie, Teil 2: ZNA)
03/2016- 04/2018	German Hodgkin Study Group, Uniklinik Köln Studentische Hilfskraft
2014-2015	Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln Pflegehelferin in der Gynäkologie

Akademischer Werdegang

10/2014-05/2019	Studium der Humanmedizin, Universitätsklinikum Bonn 2. Staatsexamen 10/2017, Note 3 3. Staatsexamen 05/2019, Note 2
2012-2014	Studium der Humanmedizin: Vorklinik Medizinische und Pharmazeutische Universität Iuliu Hatieganu, Cluj-Napoca, Rumänien
2009-2014	BA (Hons) in Comparative Literature (Vergleichende Literaturwissenschaften) King's College London, England

Schulischer Werdegang

2006 -2008	Oakham School, Rutland, England International Baccalaureate, Note: 38 IB Punkte (entspricht der Note 1,6)
1996 – 2006	Grundschule und Gymnasium in Köln, Deutschland

Sprachen:	Deutsch: Muttersprache Englisch: verhandlungssicher Spanisch: verhandlungssicher
-----------	--