

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Direktor: Prof. Dr. Carsten Bokemeyer

## **Auswertung der Therapieergebnisse Hamburger UKE Patienten mit Morbus Hodgkin**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:  
Caroline Emilie Florence Fiedler  
Aus Hamburg

Hamburg 2023

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.09.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Stefan Rutkowski**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Judith Dierlamm**

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VII
Arbeitshypothese und Fragestellung.....	IX
Vorgehensweise.....	X
1 Hodgkin Lymphom .....	1
1.1 Definition .....	1
1.2 Historie .....	1
1.3 Epidemiologie.....	2
1.4 Histologie .....	4
1.5 Klinisches Bild .....	6
1.6 Stadieneinteilung.....	8
1.7 Einteilung in Risikogruppen.....	10
1.8 Therapie .....	12
1.9 Frühes Stadium .....	14
1.10 Intermediäre Stadien .....	15
1.11 Fortgeschrittenes Stadium .....	15
1.12 Patienten über 60 Jahre im fortgeschrittenen Stadium .....	16
1.13 HD15.....	17
1.14 HD18.....	18
1.15 Therapiekonsequenzen aus HD15/ HD18.....	20
2 Material und Methoden .....	21
2.1 Statistik .....	21
3 Ergebnisse .....	23
3.1.1 Geschlechts-, Alters- und Risikofaktorverteilung und der Vergleich mit HD15/ HD18.....	23

3.2	Internationale Studien im Vergleich.....	53
4	Diskussion.....	65
5	Zusammenfassung.....	69
6	Summary.....	71
	Abkürzungsverzeichnis .....	XI
	Literaturverzeichnis .....	XIII
	Danksagung .....	XXIII
	Curriculum Vitae.....	XXIV
	Eidesstattliche Erklärung.....	XXV

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neuerkrankungsraten nach Geschlecht und Alter in Deutschland (2017-2018).....	3
Abbildung 2: Histologische Subtypen des Hodgkin Lymphoms.....	5
Abbildung 3: I Lymphknotenregionen II Lymphknotenareale.....	10
Abbildung 4: PFS (A) und OS (B) in Abhängigkeit des IPS.....	28
Abbildung 5: Gesamtüberlebens (OS) aller UKE Patienten nach Kaplan-Meier .....	30
Abbildung 6: Progressionsfreie Überleben (PFS) aller UKE Patienten nach Kaplan-Meier .....	30
Abbildung 7: OS nach Kaplan-Meier, Altersgrenze 30 Jahre (UKE Patienten) .....	31
Abbildung 8: PFS nach Kaplan-Meier, Altersgrenze 30 Jahre (UKE Patienten).....	32
Abbildung 9: PFS nach Kaplan-Meier, Altersgrenze 40 Jahre (UKE Patienten).....	33
Abbildung 10: OS nach Kaplan-Meier, Altersgrenze 40 Jahre (UKE Patienten) .....	33
Abbildung 11: PFS nach Kaplan-Meier zu den Behandlungsarmen (UKE Gesamtkohorte) .....	35
Abbildung 12: OS nach Kaplan-Meier zu den Behandlungsarmen (UKE Gesamtkohorte) .....	36
Abbildung 13: PFS in Abhängigkeit der Zyklenanzahl nach Kaplan-Meier.....	40
Abbildung 14: OS in Abhängigkeit der Zyklenanzahl nach Kaplan-Meier.....	40
Abbildung 15: PFS in Abhängigkeit vom PET-2 Status nach Kaplan-Meier (UKE Patienten aus HD18).....	42
Abbildung 16: PFS in Abhängigkeit vom Deauville Score .....	45
Abbildung 17: OS in Abhängigkeit der Risikofaktoren nach Kaplan-Meier, UKE Patienten .....	49
Abbildung 18: PFS in Abhängigkeit der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren nach Kaplan-Meier.....	50
Abbildung 19: OS in Abhängigkeit der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren nach Kaplan-Meier.....	50
Abbildung 20: OS bei PET2+ Status mit/ ohne großem Mediastinaltumor nach Kaplan-Meier (UKE Patienten) .....	51
Abbildung 21: PFS, OS für 336 Patienten mit Hodgkin Lymphom unabhängig vom zwischen PET (S0816 Studie).....	56

Abbildung 22: PFS von 331 auswertbaren Patienten mit Hodgkin Lymphom nach PET2 Status (S0816 Studie) .....	56
Abbildung 23: PFS (Panel A) und OS (Panel B) von randomisierten Patienten mit negativen PET nach 2 Zyklen ABVD, PFS (Panel C) und OS (Panel D) von randomisierten Patienten mit positiven PET nach 2 Zyklen ABVD.....	58
Abbildung 24: OS und PFS ABVD vs. BEACOPP (Lysa H34) nach Kaplan-Meier ..	60
Abbildung 25: (A) OS (B) PSF (C) FFS nach Behandlung mit ABVD, BEACOPP und CEC.....	62
Abbildung 26: PFS/ OS für ABVD vs. BEACOPP nach Kaplan-Meier (gepoolte Analyse aus 4 randomisierten Studien).....	64

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ann-Arbor Klassifikation (Ausbreitung des Lymphoms) .....	8
Tabelle 2: Bezeichnung der Lymphknotenareale .....	9
Tabelle 3: Stadieneinteilung entsprechend der GHSG .....	11
Tabelle 4: Risikofaktoren gemäß GHSG .....	11
Tabelle 5: Behandlungsschema nach Stadien des Morbus Hodgkin .....	13
Tabelle 6: Geschlechterverteilung der UKE .....	23
Tabelle 7: Altersverteilung der UKE Patienten .....	24
Tabelle 8: Verteilung der Risikofaktoren unter den UKE Patienten .....	24
Tabelle 9: HD15: Aufteilung der UKE Patienten in die jeweiligen Studienarme .....	25
Tabelle 10: HD15: Charakteristika der Intention-to-Treat Patienten .....	26
Tabelle 11: HD18-Aufteilung der UKE Patienten in die jeweiligen Studienarme .....	27
Tabelle 12: HD18: Charakteristika der Intention-to-Treat Patienten .....	29
Tabelle 13: Altersverteilung der UKE Patienten $\leq 30$ Jahre und $\geq 31$ Jahre .....	31
Tabelle 14: UKE-Patientenverteilung $\leq 39$ Jahre und $\geq 40$ Jahre .....	32
Tabelle 15: Legende zur Gruppenbezeichnung der UKE-Patienten .....	34
Tabelle 16: 5-Jahres OS und PFS, HD15 Gesamtkohorte vs. UKE .....	38
Tabelle 17: 3-Jahres/ 5-Jahres OS, PFS der Behandlungsarme aus HD18 vs. UKE .....	38
Tabelle 18: UKE Patientenverteilung für 4 Zyklen, 6 Zyklen und 8 Zyklen BEACOPPesk .....	39
Tabelle 19: UKE Patientenverteilung PET2 +/- (HD18 Teilnehmer) .....	41
Tabelle 20: Altersdurchschnitt PET+/- UKE Patienten .....	42
Tabelle 21: Geschlechterverteilung PET+/- UKE Patienten .....	43
Tabelle 22: Deauville Score .....	43
Tabelle 23: Zusammenhang des Deauville Scores (DS) nach 2 Zyklen BEACOPPesk mit den initialen Patientencharakteristika, HD18 .....	46
Tabelle 24: Verteilung der UKE Patientencharakteristika in Abhängigkeit des PET-2 Status .....	47
Tabelle 25: Einteilung der UKE Patienten hinsichtlich der Risikofaktoren und PET Status .....	48
Tabelle 26: Multivariate Cox-Regressionsanalyse des PFS und OS für Patienten mit 6 Zyklen BEACOPPesk (HD18) .....	52

Tabelle 27: PFS und OS der jeweiligen Studien in Abhängigkeit vom PET2 Status 66

Tabelle 28: 5-Jahres PFS und OS ABVD und BEACOPP im direkten Vergleich: .... 67



## Arbeitshypothese und Fragestellung

Diese Dissertation untersucht und vergleicht empirische Therapieergebnisse, resultierend aus der Behandlung fortgeschrittener Stadien der Krebserkrankung Morbus Hodgkin. Die dazu durchgeführte Untersuchung erfolgte anhand einer Analyse von Patientendaten, vom Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE). Anschließend wurden die erhaltenen Ergebnisse mit nationalen- sowie internationalen Studien verglichen und bewertet.

Die klinischen Daten Hamburger Patienten zur vorliegenden Dissertation stammen aus den beiden Studien HD15 und HD18. Diese Studien wurden deutschlandweit und in einigen Teilen Europas von der deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) zwischen 2003 und 2014 durchgeführt und befassten sich ausschließlich mit der Therapie fortgeschrittener Stadien.

In den letzten 45 Jahren wurden von der GHSG zahlreiche Studiengenerationen zu den drei Risikogruppen (früh, intermediär und fortgeschritten, vgl. Seite 11-12) des Morbus Hodgkins durchgeführt, mit der Zielsetzung einer Verbesserung und Standardisierung von Diagnostik, Therapie und Nachsorge.

In Deutschland wird zur Behandlung der fortgeschrittenen Stadien hauptsächlich ein einheitliches Kombinationschemotherapieschema verwendet. In der HD15 und HD18 Studie lag der Fokus die Signifikanz verschiedener Parameter wie Anzahl der Chemotherapiezyklen, Zugabe von weiterer Medikation und die Zuhilfenahme eines zwischen PET-CT darzustellen. In anderen Ländern wie z.B. den USA, werden andere Therapieansätze verfolgt. Des Weiteren unterscheiden sich teilweise die Einschlusskriterien für die Studienteilnahme, was zu Abweichungen in den Ergebnissen führen kann.

In dieser Dissertation sollen die Therapieergebnisse Hamburger Hodgkin Patienten mit denen der Gesamtstudie verglichen werden. Weiterhin sollen deutsche und internationale Protokolle in größerem Zusammenhang diskutiert werden. Besonderer Wert wird auf das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) gelegt, sowie auf potentielle Einflussgrößen wie zum Beispiel das Alter, die Anzahl der Therapiezyklen, das Vorhandensein vordefinierter Risikofaktoren und dem PET-CT Status nach 2 Zyklen Chemotherapie.

## Vorgehensweise

Die vorliegende Arbeit ist wie folgt strukturiert.

Einleitend wird auf die Historie und Definition der Krebserkrankung Morbus Hodgkin eingegangen. Im Vordergrund stehen die Ätiologie, das klinische Bild, die Diagnostik sowie eine Beschreibung der in der Praxis gängigen Therapieformen mit Blick auf die verschiedenen Stadien.

Im nächsten Abschnitt wird detailliert auf den Ablauf und die Studienkriterien der HD15 bzw. der HD18 Studie eingegangen. Im Zuge dessen wird die Vorgehensweise für die statistische Auswertung dieser Arbeit erläutert.

Anhand von Kaplan-Meier Kurven werden das PFS und OS in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren für die Gesamtstudien HD15 und HD18 dargestellt und mit den Ergebnissen der Hamburger Patienten mit den genannten Studien verglichen.

Anschließend wird das deutsche Vorgehen im Rahmen der GHSG mit internationalen Ansätzen verglichen. Dabei werden Unterschiede der jeweiligen Studien diskutiert und deren Ergebnisse, mit denen des UKE und der Gesamtkohorte verglichen.

Auf Grundlage der Analysen findet eine Bewertung hinsichtlich der erfolgversprechendsten Therapieformen statt.

Abschließend wird ein Ausblick auf die aktuelle Forschungsrichtung in der Behandlung der fortgeschrittenen Stadien des Morbus Hodgkins gegeben.

# 1 Hodgkin Lymphom

## 1.1 Definition

Das Hodgkin Lymphom ist eine maligne Systemerkrankung des lymphatischen Gewebes und gehört zu den häufigsten bösartig auftretenden Lymphknotenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter (Kinderkrebsregister et al., 2020). Es gibt zwei Altersgipfel, einen bei jüngeren Erwachsenen zwischen 15-30 Jahren und einen bei älteren Erwachsenen ab 60 Jahre (Abbildung 1). Tritt die Erkrankung erst im fortgeschrittenen Lebensalter auf, so haben diese Patienten eine schlechtere Prognose bezogen auf das Gesamtüberleben.

## 1.2 Historie

Die Krankheit wurde 1832 vom englischen Arzt Thomas Hodgkin in seiner Arbeit „On some morbid appearances of the Absorbent Glands and Spleen“ zum ersten Mal beschrieben (Shanbhag & Ambinder, 2018; T. Hodgkin, 1832). 1865 prägte Samuel Wilks den heutigen Begriff vom “Hodgkin´s disease” und definierte die Erkrankung als eine eigene Entität.

Das entsprechende histologische Bild mit den typischen Reed-Sternberg-Zellen (HRS-Zellen) wurde 1898 erstmals von Carl Sternberg in einem Paper illustriert (Aggarwal & Limaiem, 2021; C. Sternberg, 1898).

Sternberg ging zunächst davon aus, dass es sich beim Hodgkin Lymphom um eine Art Tuberkulose handelte. Dorothy Reed bewies 1902 jedoch durch eine Inokulation auf ein Tier, dass diese beiden Krankheiten nicht zusammengehören, denn das Hodgkin Lymphom war nicht wie die Tuberkulose auf Tiere übertragbar (Aggarwal & Limaiem, 2021; D. M. Reed, 1902; Dawson, 2003).

Morbus Hodgkin stellt eine der ersten Krebserkrankungen dar, für die sehr wirksame Therapien entwickelt wurden. Die Überlebensraten der Patienten in allen drei Stadien (vergleiche Seite 11-12), die zwischen 1998 und 2003 an den Studien der GHSG teilgenommen haben, lagen nach sechs Jahren Beobachtungszeit bei über 90 Prozent (Diehl, 2002). Wohingegen bis in den 60iger Jahren des letzten Jahrhunderts die

Krankheit als unheilbar galt, stehen heute mehrere erfolgversprechende Therapieoptionen zur Verfügung. Die Prognose ist entsprechend günstig, mit einem relativen Überleben fünf Jahre nach Diagnose von etwa 91 Prozent bei Frauen und 81 Prozent bei Männern (Hermann & Kraywinkel, 2018; *Krebs - Morbus Hodgkin*). Damit ist das Hodgkin Lymphom eine der am besten behandelbaren Krebserkrankungen im Hinblick auf das Gesamtüberleben und die Heilungsraten.

Zu der Entwicklung der ersten Chemotherapien, kam es durch eine Zufallsbeobachtung. Nachdem 1919 ein Zusammenhang zwischen einer Senfgas-Vergiftung und einer Leukopenie beobachtet wurde (P. Calabresi, 1992), wurden darauf basierend Studien an krebserkrankten Menschen vorgenommen (C. P. J. Adair, 1931). Während des zweiten Weltkrieges stellte man eine Suppression des Lymphsystems an Soldaten fest, die mit Senfgas-Derivaten in Kontakt gekommen waren. Dies führte zu der Entwicklung des heutigen Cyclophosphamids, welches 1964 Teil der ersten Kombinations-Polychemotherapie war (L. S. Goodman u. a., 1946; V. T. DeVita Jr. u. a., 1970). Seitdem wurde intensiv über die Kombinationschemata geforscht und neue Therapieschemata wie MOPP (Mustargen, Oncovin= Vincristin, Procarbazine, Prednison), COPP (Cyclophosphamid, Oncovin, Procarbazine und Prednison) und BEACOPP (Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, und Prednisolone) entwickelt. Förderlich für die Forschung waren die ersten in-vitro Zellkulturen von Hodgkin Lymphom Zellen um 1978, wodurch ein größeres Verständnis für die Biologie und die Therapieempfindlichkeit des Lymphoms gewonnen werden konnte (Diehl et al., 1981).

### 1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz des Morbus Hodgkin in Westeuropa und in den USA liegen bei 2-3/100.000 Einwohner pro Jahr.

In den USA macht die Krankheit circa 10% der neu diagnostizierten Lymphom-Erkrankungen aus (Shanbhag & Ambinder, 2018).

In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei 2.000 pro Jahr (vergleiche Abbildung 1). Laut dem Robert Koch-Institut (*Krebs - Morbus Hodgkin*), starben im Jahr 2019 207 Männer und 127 Frauen an den Folgen des Morbus Hodgkin

Lymphoms. Die Wahrscheinlichkeit an Morbus Hodgkin zu erkranken, liegt für die Frauen bei 0,2% und für die Männer bei 0,3% (Robert Koch-Institut, 2015). In Abbildung 1 ist zu entnehmen, dass im ersten Altersgipfel zwischen 15 und 30 Jahren das Verhältnis der Neuerkrankungsraten zwischen Männern und Frauen in etwa gleich ist. Bei Betrachtung des zweiten Altersgipfels, Patienten ab 60 Jahren, lässt sich feststellen, dass Männer ein höheres Risiko haben, an einem Hodgkin Lymphom zu erkranken (vergleiche Abbildung 1) (Hermann & Kraywinkel, 2018). Seit Mitte der 2000er Jahre ist die Zahl der Neuerkrankungen leicht angestiegen, dennoch nimmt die Zahl der Sterbefälle nicht proportional zu. Allerdings entwickeln Patienten, die an Morbus Hodgkin erkrankt waren, nach 10 Jahren etwa 2-mal häufiger einen soliden Tumor, der in unterschiedlichen Organen seinen Ursprung nehmen kann, im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung (Hermann & Kraywinkel, 2018).

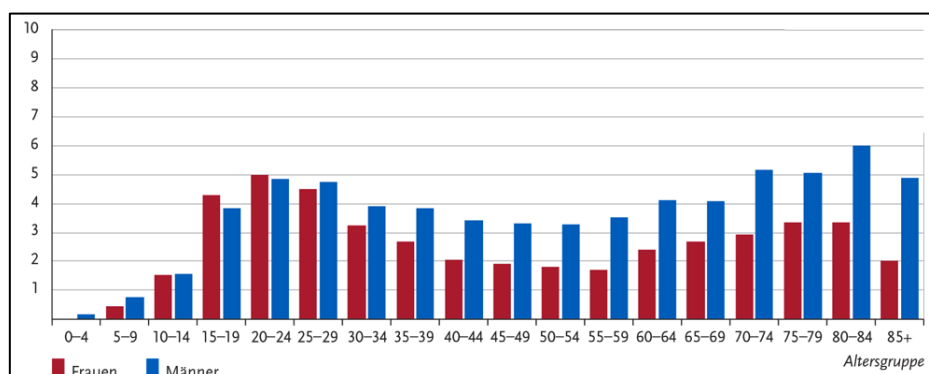


Abbildung 1: Neuerkrankungsraten nach Geschlecht und Alter in Deutschland (2017-2018)

Quelle: (Morbus\_hodgkin\_altersgruppen.Png (1000x466))

Laut dem Deutschen Kinderkrebsregister erkranken jährlich rund 160 Jugendliche unter 18 Jahren neu an Morbus Hodgkin. Demnach macht dies circa 7,5% aller bösartigen Erkrankung in dieser Altersgruppe aus.

Auf alle Altersgruppen betrachtet macht das Hodgkin Lymphom lediglich 0,5% aller Krebserkrankungen aus (Hermann & Kraywinkel, 2018).

## 1.4 Histologie

Die histologische Diagnose muss durch Biopsie eines betroffenen Lymphknotens oder eines anderen primär befallenen Organs erfolgen. Die alleinige Probeentnahme durch eine Feinnadelaspiration ist nicht indiziert, da das Infiltrat des Hodgkin Lymphoms nur circa 1% der gewonnenen Zellen ausmacht. Außerdem können weitere Subtypen, wie die noduläre Sklerose, anhand einer Aspiration nicht beurteilt werden (*Histologie - Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.*). Zur Diagnosestellung gehört der Nachweis von einkernigen Hodgkin-Zellen und mehrkernigen Steinberg-Reed-Riesenzellen, die aus der Fusion mehrerer Hodgkin-Zellen entstehen. Diese malignen Zellen vermehren sich monoklonal. Durch den Nachweis, dass die malignen Zellen lymphatischen Ursprungs sind, wurde der Begriff des „Morbus Hodgkins“ mehr und mehr durch das „Hodgkin- Lymphom“ ersetzt (Shanbhag & Ambinder, 2018). Die klassische Steinberg-Reed-Zelle (HRS-Zelle) fällt in der HE-Färbung durch ihre prominente Größe von circa 15-50 µm auf und hat mehrere, helle Kerne mit einem jeweils stark eosinophilen Nukleolus (Aggarwal & Limaiem, 2021). Das Fehlen dieser HRS-Zellen im histologischen Präparat grenzt u.a. das Non-Hodgkin Lymphom vom Hodgkin Lymphom ab.

Hauptsächlich ist das histologische Präparat von Bystander-Zellen geprägt. Dazu gehören vor allem CD3+- und CD4+-T-Lymphozyten, sowie einzelne B-Lymphozyten, Makrophagen, eosinophile Granulozyten und Fibroblasten bzw. fibrotisches Material (A.C. Feiler, 2008; Jox et al., 1998).

Laut WHO-Klassifikation wird zwischen dem klassischen Hodgkin Lymphom (ca. 95 Prozent der Fälle) und dem nodulären Lymphozyten-prädominanten Hodgkin Lymphom (ca. 5 Prozent der Fälle), welche als eigenständige Krankheit angesehen wird, unterschieden. Das klassische Hodgkin Lymphom wird in weitere vier Subgruppen unterteilt.

Hierzu gehören der nodulär-sklerosierende Typ (65% der Fälle), der Mischtyp (25% der Fälle), das lymphozytenreiche klassische Hodgkin Lymphom (4% der Fälle), das lymphozytenarme klassische Hodgkin Lymphom (1% der Fälle) (Ansell, 2015; *Hodgkin Lymphom — Onkopedia*).

Bei den am häufigsten vorkommenden Subtypen des klassischen Hodgkin Lymphoms, dem nodulären Typ, ist ein knotenförmiges, reiches Lymphozyteninfiltrat

charakteristisch, welches von sklerotischen Kollagenfasersträngen durchzogen ist. Lakunarzellen stellen hier eine besondere Variante der Reed-Sternberg-Zellen dar. Beim Mischtyp findet sich ein gemischtes Infiltrat aus Granulozyten, Lymphozyten und Histiocyten. Hier sind im Vergleich nur feine Kollagenstränge zu sehen. Die lymphozytenreiche Form ist insbesondere von zahlreichen T-Zellen im Mantel- und Markbereich der Lymphfollikel mit diffusen fibrösen Strängen geprägt. Bei der lymphozytenarmen Form sind vor allem viele Sternberg-Reed Zellen zu finden und weniger Lymphozyten (siehe Abbildung 2) (Eberle et al., 2009; Mani & Jaffe, 2009; Onkologie, 2022). Der lymphozytenreiche Subtyp hat die beste und der lymphozytenarme die schlechteste Prognose (Hermann & Kraywinkel, 2018).

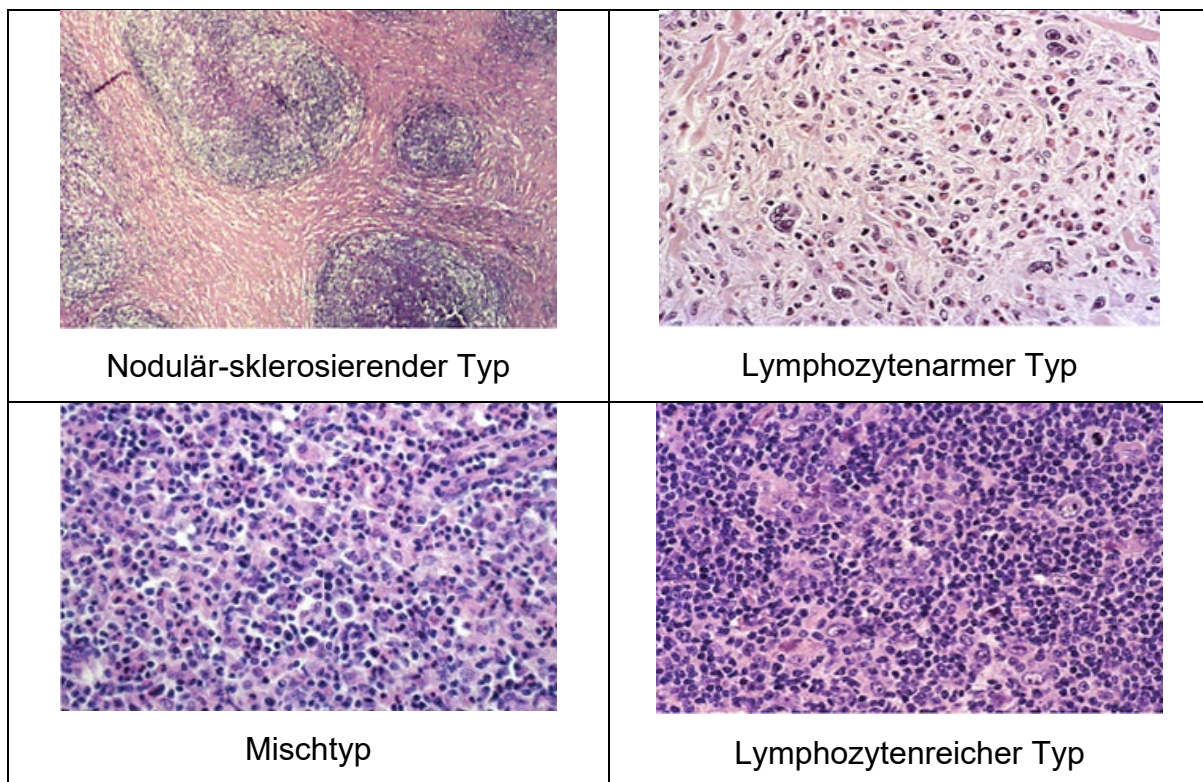


Abbildung 2: Histologische Subtypen des Hodgkin Lymphoms

Quelle: (Histologie - GHSG - German Hodgkin Study Group)

Die Unterscheidung in die verschiedenen histologischen Subtypen ist für die Therapiewahl heute nicht mehr relevant, da die frühere schlechtere Prognose, vor allem des lymphozytenarmen Typs, durch die wirksame Chemotherapie ausgeglichen wurde (Hodgkin Lymphome - Histologie - Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.).

Lediglich beim nodulär Lymphozyten-prädominante Hodgkin Lymphom spielt die Unterscheidung vom klassischem Hodgkin Lymphom eine wichtige Rolle, da es im Stadium IA ohne Risikofaktoren eine äußerst gute Prognose hat und entweder ausschließlich mit 30 Gy am beteiligten Bereich bestrahlt wird oder nur mit einer Antikörpertherapie behandelt wird (Eberle et al., 2009; Onkologie, 2022).

## 1.5 Klinisches Bild

Führendes Symptom sind nicht druckschmerzhaft, derbe Lymphknotenschwellungen, die zunächst am Hals, unter der Axel oder in der Leistenregion auftreten. Ist eine Lymphknotenschwellung länger als vier Wochen persistierend und progredient, empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie zum Morbus Hodgkin eine Biopsie und histologische Untersuchung zur Abklärung (Onkologie, 2022). Dazu kommen Fieberschübe, die in einem Drittel der Fälle periodisch als sog. Perl-Ebstein-Fieber ablaufen, sowie Nachtschweiß, Juckreiz und Gewichtsabnahme. Ein eher seltenes Symptom ist der für das Hodgkin Lymphom pathognomische Alkoholschmerz, wo nach Alkoholgenuss in den befallenen Organen und Lymphknoten Schmerzen auftreten. Durch das geschwächte Immunsystem kann es insgesamt leichter zu Infektionen kommen (Cheson et al., 2014; *Symptome - GHSG - German Hodgkin Study Group*).

Typische B- Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) kommen nicht nur bei Morbus Hodgkin vor und müssen von anderen Krankheiten wie Tuberkulose, AIDS oder verschiedenen Tumorerkrankungen abgegrenzt werden.

Neben betroffenen peripheren Lymphknoten kommen infiltrierte mediastinale Lymphknoten in etwa 6 von 10 Fällen vor. Durch eine Röntgendiagnostik lässt sich dies sicher abklären. Die Computertomographie (CT) macht eine detailgenaue Abbildung der Organe möglich und kann eine Beteiligung der Lunge zuverlässig ausschließen. Zusätzlich kann die Ultraschalluntersuchung beliebig oft vor und während der Therapie zur Diagnosesicherung und Verlaufskontrolle herangezogen werden. Wegen der Raumforderung des Tumors, kann es zur Kompression der Bronchien oder der großen Blutgefäße kommen. Häufig haben Betroffene deswegen Schwierigkeiten mit der Atmung oder einen Reizhusten, der durch Schmerzen im Brustbeinbereich gekennzeichnet ist. Seltener sind geschwellenen Lymphknoten im



Bauchraum lokalisiert. Patienten leiden dann unter unklaren Durchfällen sowie Bauchschmerzen. Im Stadium IV des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms, breitet sich der Tumor in andere Organe aus und verursacht dort entsprechende Symptome. Sind zum Beispiel die Milz oder die Niere betroffen, so vergrößern sich diese und führen zu einem unklaren Druckgefühl im Bauchraum. Breitet sich der Tumor im Knochenmark aus, leiden Patienten unter einer Anämie mit erhöhter Blutungsneigung und Infektanfälligkeit durch eine Verminderung der neutrophilen Granulozyten bzw. der Thrombozyten. Ebenso kann es zu neurologischen Ausfällen kommen, wenn das Nervensystem angegriffen ist (BFM-Studienzentrale, 2018; Onkologie, 2022; *Symptome - GHSG - German Hodgkin Study Group*).

Es gibt keinen für das Hodgkin Lymphom spezifische Laborparameter, die zur Diagnostik oder Verlaufskontrolle herangezogen werden (*Hodgkin Lymphom — Onkopedia*). Als Routinediagnostik wird ein Blutausschrieb durchgeführt, Leber-Nierenwerte werden analysiert sowie Antikörper gegen bestimmte Viruserkrankungen, wie dem Zytomegalovirus (CMV) oder dem Epstein-Barr-Virus (EBV). Zusätzlich wird die Blutsenkungsgeschwindigkeit ermittelt. Diese Blutuntersuchung soll Auskunft über den Allgemeinzustand des Patienten und über die Funktion verschiedener Organe geben (*Diagnose von Morbus Hodgkin | DKG; Onkologie, 2022*). Insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin Lymphoms kann das Knochenmark befallen sein. Deshalb ist die histologische Untersuchung des Knochenmarks in einigen Fällen essenziell. Dafür wird durch eine Stanzbiopsie Knochenmark aus dem Beckenknochen gewonnen. Allerdings gibt es neuere Studien die zeigen, dass die Knochenmarksbiopsie durch das risikoärmere Verfahren der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ersetzt werden kann (Purz et al., 2011). Hierfür wird eine radioaktive Zuckerlösung (Fluordesoxyglucose – FDG) in den Körper injiziert. Da das Tumorgewebe einen höheren Zuckerstoffwechsel aufweist als das gesunde Gewebe, können so tumoröse Aktivitäten und Metastasen im PET-Bild sichtbar gemacht werden. Oft wird zeitgleich das CT Verfahren herangezogen. Bei dieser speziellen Form des PET handelt es sich um das FDG-PET/CT Verfahren, einer modernen Hybridbildgebung, welche PET und CT in einer Untersuchung kombiniert. Dadurch lassen sich Funktion und Struktur von Organen und Geweben simultan darstellen. So spricht die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) in ihrer Leitlinie sogar dafür eine Empfehlung aus, dass

nur in Einzelfällen mit einem unklaren PET/CT Befund, eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt werden sollte. Die FDG-PET/CT gilt heutzutage als Standardverfahren und weist eine besonders hohe Sensitivität und Spezifität in Bezug auf eine Knochenmarksbeteiligung auf. Bei nur 1,1% der Fälle gibt es Diskrepanzen beim PET-Ergebnis und der histologischen Untersuchung, so macht es die Knochenmarkspunktion nahezu unnötig. Zu dem Schluss kam eine Meta-Analyse die neun Studien zu dem Thema auswertete (Adams et al., 2014; Onkologie, 2022).

## 1.6 Stadieneinteilung

Auf Basis der Befunde des klinischen Stagings, aber unabhängig vom histologischen Subtyp wird das Hodgkin-Lymphom nach der Cotswold- modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation (siehe Tabelle 1) international in vier Stadien eingeteilt (Onkologie, 2022). Die Stadieneinteilung des Hodgkin Lymphoms, die auch für alle anderen malignen Lymphome gilt, bildet die Grundlage für Therapie und Prognose. Es berücksichtigt die Anzahl der betroffenen Lymphknoten, Lymphknotenarealen und/ oder Organen in denen sich der Tumor ausgebreitet hat (Cheson et al., 2014).

*Tabelle 1: Ann-Arbor Klassifikation (Ausbreitung des Lymphoms)*

<b>Stadium I</b>	Befall einer Lymphknotenregion oder ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems
<b>Stadium II</b>	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
<b>Stadium III</b>	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
<b>Stadium IV</b>	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe

Quelle: (Stadien & Risikofaktoren - GHSG - German Hodgkin Study Group)

Ferner wird mit "A" das Fehlen, mit "B" das Vorliegen klinischer Allgemeinsymptome wie Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder starker Juckreiz bezeichnet. Eine B-Symptomatik bedeutet eine wesentliche Verschlechterung der Gesamtprognose. Des Weiteren werden ergänzende Kürzel wie E für einen extranodalen Befall, S (Spleen, englisch für Milz) für einen Milzbefall und X für eine größere Tumormasse verwendet.

Für die Stadieneinteilung des Morbus Hodgkin wurden die Lymphknotenareale nochmals in Lymphknotenregionen unterteilt (siehe Tabelle 2, Abbildung 3). Das ist von Bedeutung für die Risikoklassifikation des Morbus Hodgkin. Sind mehr als drei Lymphknotenareale betroffen, gilt dies als Risikofaktor.

*Tabelle 2: Bezeichnung der Lymphknotenareale*

• rechts cervikale und rechts infra-/supraclavikuläre/nuchale Lymphknoten
• links cervikale und links infra-/supraclavikuläre/nuchale Lymphknoten
• rechts/links hiläre und mediastinale Lymphknoten
• rechts axilläre Lymphknoten
• links axilläre Lymphknoten
• obere abdominelle Lymphknoten (coeliakale Lymphknoten, Milzhilus, Leberhilus)
• untere abdominelle Lymphknoten (paraaortale und mesenteriale Lymphknoten)
• rechts iliakale Lymphknoten
• links iliakale Lymphknoten
• rechts inguinale und rechts femorale Lymphknoten
• links inguinale und links femorale Lymphknoten

Quelle: (Morbus Hodgkin Beim Erwachsenen: Stadieneinteilung)

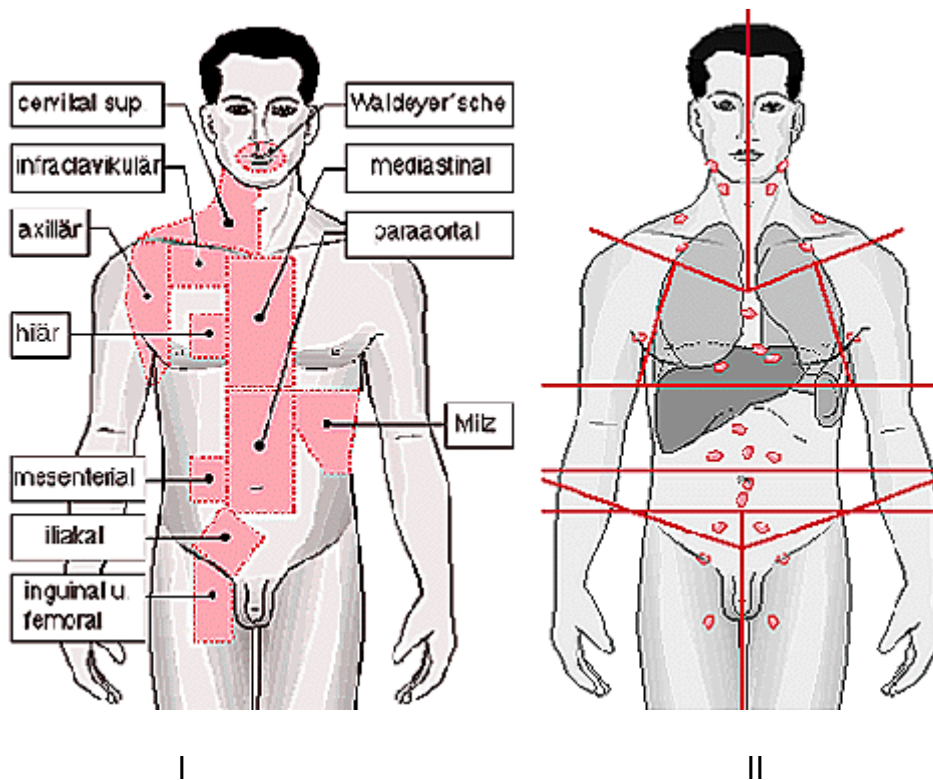


Abbildung 3: I Lymphknotenregionen II Lymphknotenareale

Quelle: (Morbus Hodgkin Beim Erwachsenen: Stadieneinteilung)

## 1.7 Einteilung in Risikogruppen

Die Therapie des Hodgkin Lymphoms richtet sich nach der Risiko-adaptierten Stadieneinteilung, wobei anhand der Ann-Arbor-Klassifikation und vorhandener Risikofaktoren von der German Hodgkin Study Group (kurz GHSG) die drei Risikogruppen *limitiertes Stadium*, *intermediäres Stadium* und *fortgeschrittenes Stadium* eingeteilt werden (siehe Tabelle 3, Tabelle 4).

Tabelle 3: Stadieneinteilung entsprechend der GHSG

		Stadium (Ann Arbor)			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
<b>Risikofaktoren</b>	<b>keine</b>	<b>frühe Stadien</b>		<b>fortgeschrittene Stadien</b>	
	<b>≥ 3 befallene LK-Areale</b>	<b>Intermediäre Stadien</b>			
	<b>hohe BSG</b>				
	<b>großer Mediastinaltumor</b>				
	<b>extranodaler Befall</b>				

Quelle: (Hodgkin Lymphom — Onkopedia)

Tabelle 4: Risikofaktoren gemäß GHSG

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Befall von 3 oder mehr Lymphknotenarealen (siehe Abbildung 3)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit (in der ersten Stunde; ≥50mm ohne B-Symptome, ≥30mm mit B-Symptomen)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• großer Mediastinaltumor (≥1/3 des maximalen Thorax-Querdurchmessers in der konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extranodaler Befall</li> </ul>

Quelle: (Hodgkin Lymphom — Onkopedia)

Die Einteilung in die verschiedenen Risikogruppen macht Sinn, um die bestmögliche Therapie zu planen und Behandlungen auf den Einzelnen individuell anzupassen.

Zu den Risikofaktoren zählen eine Infiltration oder ein Befall des Lymphoms in nicht lymphatische Organe, wenn mehr als drei Lymphknotenregionen betroffen sind, eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und ein großer Tumor im Bauchraum (vergleiche Tabelle 4).

Das **frühe Stadium** liegt bei einem Ann- Arbor Stadium I oder II, mit oder ohne B-Symptome und ohne weitere Risikofaktoren vor.

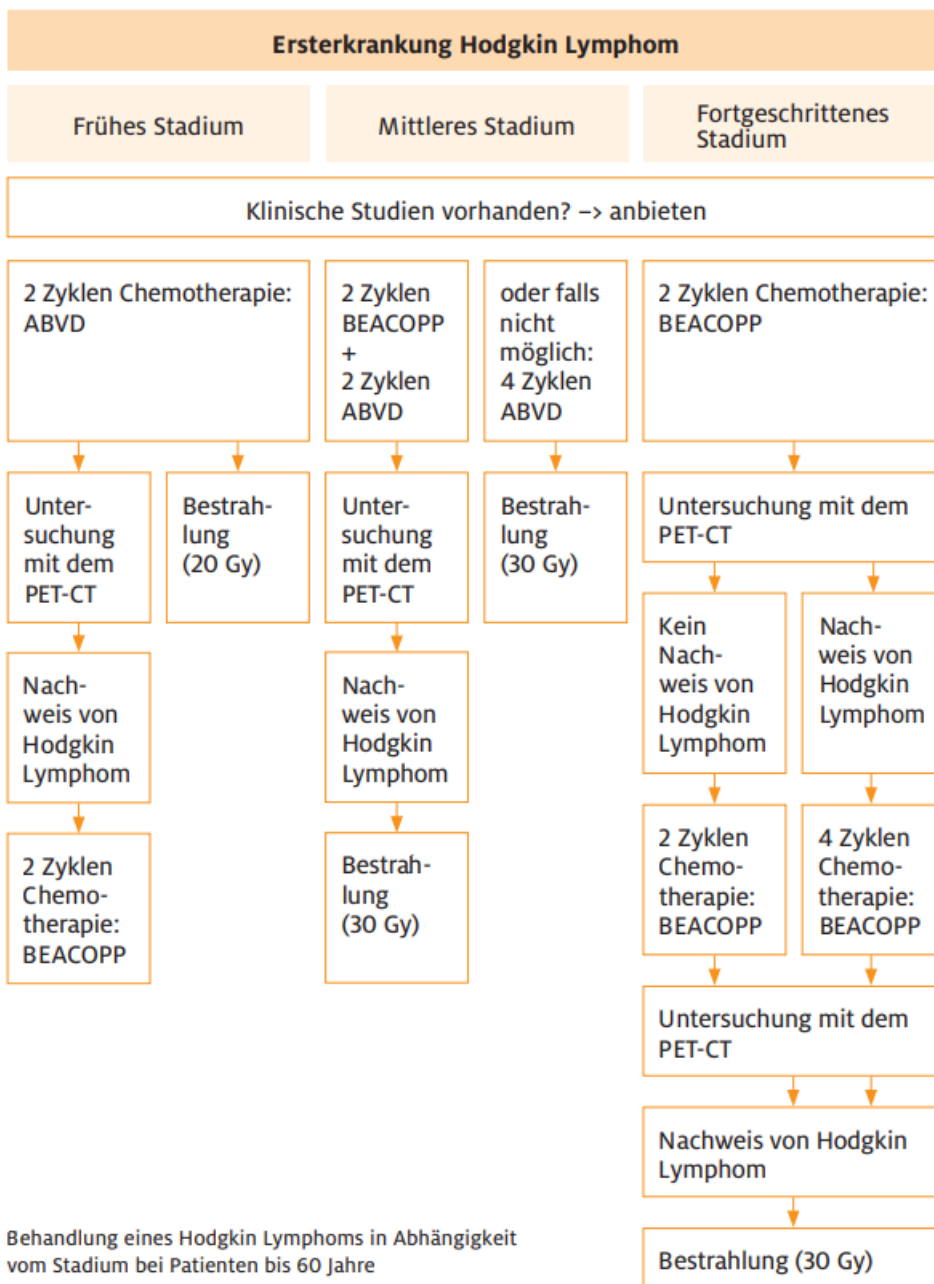
Vom **intermediären Stadium** spricht man, wenn Ann-Arbor Stadium I oder II vorliegt und zusätzlich weitere Risikofaktoren bestehen.

Zum **fortgeschrittenen Stadium** gehören alle nach der Ann- Arbor- Klassifikation zählenden Klassen III und IV sowie die Klasse IIB, bei denen ein großer Tumor im Brustraum lokalisiert ist oder nicht lymphatische Organe betroffen sind (Cheson et al., 2014; *Hodgkin Lymphom — Onkopedia; Stadien & Risikofaktoren - GHSG - German Hodgkin Study Group*).

## 1.8 Therapie

Im Vergleich zu anderen Tumorentitäten reagiert das Hodgkin Lymphom besonders sensitiv auf Strahlen- und Chemotherapie. Die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe (GHSG) befasst sich seit 1978 mit der Zielsetzung einer Verbesserung und Standardisierung von Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms (*Geschichte - GHSG - German Hodgkin Study Group*). Seitdem versucht die GHSG möglichst viele der Patienten mit neu diagnostiziertem Hodgkin Lymphom im Rahmen von klinischen Studien zu behandeln. Mittlerweile werden aus über 400 teilnehmenden Zentren europaweit Daten zur Auswertung für die Studien herangezogen. Durch das immer größer werdende Wissen über die Krankheit und das gute Ansprechen auf die Medikamente, gibt es mittlerweile eine große Zahl an Langzeitüberlebende nach Hodgkin Lymphom. Die GHSG arbeitet daran, dass möglichst viele betroffene Patienten an laufenden Studien teilnehmen, um stets weitere Erkenntnisse über die Erkrankung zu sammeln und weitere empirische Forschung auf diesem Feld zu ermöglichen. Die GHSG veröffentlicht auf Basis dieser Studien Therapieempfehlungen, die für die verschiedenen Stadien standardisiert wurden (vergleiche Tabelle 5).

Tabelle 5: Behandlungsschema nach Stadien des Morbus Hodgkin



Quelle: (Leitlinienprogramm Onkologie Hodgkin Lymphom Patientenleitlinie) S. 41

Bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland orientiert sich die Diagnostik, Behandlung und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms an den Therapievorgaben der Euro-Net-PHL-C2 Studie, die bis zum 31.09.2021 für die Aufnahme von Patienten geöffnet war. Alle kinderonkologischen Zentren in Deutschland sind verpflichtet, nach dieser Studie zu arbeiten. Die European Network of Pediatric Hodgkin Lymphoma (EuroNet-PHL), einem Zusammenschluss der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie

und Hämatologie (GPOH-HD) zusammen mit weiteren 19 europäischen und internationalen Studiengruppen, entwickelte das aktuelle Schema aus Vincristin, Etoposid, Prednison, und das Schema Doxorubicin-Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, und Dacarbazin (OEPA-COPDAC). Eine zusätzliche Involved-field-Radiotherapie (IF-RT) wird in Abhängigkeit vom negativen, frühen Ansprechen entsprechend dem PET-Befund, nach den ersten 2 Zyklen Chemotherapie verabreicht (von Schweinitz & Ure, 2018). Da sich die Kinder noch im Wachstum befinden, birgt die Strahlentherapie ein größeres Risiko später an Sekundärneoplasien zu erkranken als beim Erwachsenen. Insbesondere wenn im Bereich des Zwerchfells Lymphknotenregionen betroffen sind, fällt das Bestrahlungsgebiet trotz der involved-field Technik in Summe relativ groß aus und wichtige Strukturen, die für das Wachstum zuständig sind, wie zum Beispiel die Wirbelsäule oder die Schilddrüse, können beschädigt werden.

## 1.9 Frühes Stadium

Eine Kombinationstherapie aus Chemo- und einer involved-field-Radiotherapie hat sich als Standardtherapie bewährt. Seit den Erkenntnissen aus der HD10 Studie, die von der GHSG zwischen 1998 und 2002 geleitet wurde, werden standardmäßig bei der Chemotherapie zwei Zyklen des ABVD-Regimes verabreicht und die Strahlendosis beträgt 20 Gy (siehe Tabelle 5) (Engert et al., 2012). Der Verzicht auf eine Bestrahlung führte nicht zu einer Verbesserung und zeigte vor allem bei PET-positiven Patienten eine höhere Rezidivrate (Behringer et al., 2015; *Hodgkin Lymphom — Onkopedia*).

Bei der ersten Studiengeneration um 1978 bekamen Patienten im frühen Stadium ausschließlich Radiotherapie. Dafür wurden standardmäßig die betroffenen Regionen mit großflächiger Bestrahlung (Extended Field-RT, EF-RT) behandelt. Dementsprechend häufiger kam es zu Zweitneoplasien nach der Behandlung und die Heilungschancen lagen nur bei 60-70%. Erst ab der dritten Studiengeneration erhielten Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie (Diehl, 2002).

International wurde das Stanford V Schema (Mechlorethamin, Doxorubicin, Vincristin, Bleomycin, Vinblastin, Etoposid, Prednison) 1988 in den USA entwickelt. Allerdings setzte es sich aufgrund der erhöhten Akuttoxizitäten nicht durch. In der Phase III



Studie der Intergroup Studie E2496, wo Stanford V und ABVD verglichen wurden, sprach man sich aufgrund der besseren Verträglichkeit für das ABVD Regime aus (Advani et al., 2010; Onkologie, 2022). Auch im Sinne der FFS (failure-free survival)- und PFS-Werte war das Stanford V Regime den alternativen Schemata unterlegen (Gobbi et al., 2005).

Bei den über 60-jährigen Patienten unterscheidet sich die Behandlung im frühen Stadium nicht von der unter 60-Jährigen (Bröckelmann et al., 2018), da das ABVD Regime auch von den älteren Patienten gut vertragen wird.

### 1.10 Intermediäre Stadien

Im mittleren Stadium werden vier Zyklen einer Kombinationstherapie gefolgt von einer lokalisierten Radiotherapie (30 Gy IF-RT) von der GHSG empfohlen (siehe Tabelle 5). Dabei hat sich das 2+2 Schema mit zwei Zyklen BEACOPPesk (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison) gefolgt von zwei Zyklen ABVD („2 + 2“) gegenüber dem alten Standard mit vier Zyklen ABVD bewährt. In der GHSG HD14 Studie wurde hinsichtlich der 2+2 Methode eine Verbesserung der Tumorkontrolle von 89,3% auf 95,3% erzielt (Eich et al., 2010; Von Tresckow et al., 2012). Für Patienten, die eine Therapie mit BEACOPPesk wegen der höheren Toxizitätsrate ablehnen oder die Behandlung aufgrund von Komorbiditäten nicht möglich ist, werden nach dem alten Schema mit 4 Zyklen ABVD behandelt (Bröckelmann et al., 2018).

### 1.11 Fortgeschrittenes Stadium

Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom erhalten analog der HD18 Studie eine PET adaptierte Therapie. Das bedeutet, dass die Gesamtzahl der Chemotherapiezyklen vom frühen Ansprechen auf das BEACOPPesk Schema abhängt. Die Idee ein Therapiemonitoring mittels FDG-PET/CT durchzuführen, kam ursprünglich durch die Behandlung der aggressiven Non-Hodgkin Lymphome, wo bereits erste Versuche Anfang der 2000er damit durchgeführt worden waren (Spaepen & Mortelmans, 2001). Erste Studien aus London und Dänemark beschrieben die FDG-PET/CT nun auch in der Therapie der fortgeschrittenen Stadien

des Hodgkin Lymphoms als bedeutsamen prognostischen Faktor zum Therapiemonitoring. Die FDG-PET/CT wurde als deutlicher und unabhängiger Prognosefaktor für das PFS und OS (overall survival) beschrieben. Es zeigte sich, dass PET-2 positive Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko haben einen Rückfall zu erleiden (Hutchings et al., 2005). Daraufhin setzte sich in Deutschland die FDG-PET durch und die GHSG bestätigte in ihren eigenen Studien die prognostische Wertigkeit dieses Zwischenmonitorings. Das PET-Ergebnis hat seither eine bedeutende Rolle für den weiteren Therapieverlauf und die Prognose. Folgende Therapiekonsequenzen sind vom Interims FDG-PET abhängig: Haben Patienten bereits nach zwei Zyklen eine negativen PET-CT, so sind vier Zyklen mit BEACOPPesk ausreichend. Patienten, die nach zwei Zyklen noch keine komplette Remission erreicht haben, erhalten insgesamt sechs Zyklen BEACOPPesk. Zusätzlich müssen bei diesen Patienten gegebenenfalls die PET-positiven Reste mit 30 Gy bestrahlt werden (siehe Tabelle 5). Eine Intensivierung der Behandlung durch eine Hochdosistherapie hat sich nicht bewährt. Durch die Erkenntnisse aus der HD15 Studie der GHSG konnte die Therapie von acht auf maximal sechs Zyklen gekürzt werden und somit die Nebenwirkungen während und nach einer Behandlung reduzieren (Borchmann et al., 2017; Borchmann, Goergen, et al., 2017; Bröckelmann et al., 2018; Skoetz et al., 2013) .

Seit der Endauswertung der HD9 Studie im Jahr 2001 zeigte sich, dass die Behandlung mit BEACOPPesk dem alten Standard mit COPP/ABVD deutlich überlegen ist. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren lag das OS mit 91% deutlich über dem von COPP/ABVD mit 83%. Auch der experimentelle Arm mit BEACOPPbasis, schnitt mit 88% schlechter ab.

Wegen der reduzierten Indikation der Strahlentherapie nach wirksamer Chemotherapie, konnte die Zahl der sekundären Neoplasien oder therapiebedingten Toxizität zusätzlich minimiert werden (Franklin et al., 2017) .

### 1.12 Patienten über 60 Jahre im fortgeschrittenen Stadium

Patienten, die über 60 Jahre alt sind, erhalten aufgrund der größeren altersbedingten Vulnerabilität und therapieassoziierten erhöhten Sterberate, keine auf BEACOPP-basierenden Chemotherapien (Wongso et al., 2013). Sie bekommen zwei Zyklen ABVD gefolgt von vier bis sechs Zyklen AVD (Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin)

sowie eine lokalisierte 30 Gy Strahlentherapie von Restlymphomen (Ballova et al., 2005; Böll et al., 2016; Bröckelmann et al., 2018). Es wird empfohlen das Bleomycin nach dem dritten Zyklus wegzulassen, da es ab diesen Zeitpunkt vermehrt zu Lungenschäden kam. Alternativ sollte ihnen sechs bis acht Zyklen PVAG (Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabin) angeboten werden und im Anschluss noch vorhandene Restlymphome mit 30 Gy bestrahlt werden (Böll et al., 2011; Bröckelmann et al., 2018; *Leitlinienprogramm Onkologie Hodgkin Lymphom Patientenleitlinie*)

### 1.13 HD15

In der HD15 Studie der GHSG lag der primäre Fokus in der Verringerung der Toxizität für die Patienten in der Behandlung der fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin Lymphoms. Bisher galten 8 Zyklen BEACOPPesk als Standard. Auch wenn die meisten Hodgkin Lymphom Patienten in der ersten Behandlungsphase die komplette Remission erreichten, war die Anzahl der Spätschäden in der Nachbeobachtungsphase nicht zu vernachlässigen. Ziel der Studie war es, die Nichtunterlegenheit einer weniger intensiven Chemotherapie zu beweisen, in Hinblick auf sekundären Erkrankungen wie Organversagen, Infertilität und Fatigue, die mit der intensiven Chemotherapie einhergingen. Dafür wurden in der HD15 Studie Patienten mit histologisch nachgewiesenem fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom per Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1:1 in drei Gruppen aufgeteilt. Zwischen 2003 und 2008 nahmen insgesamt 2182 Patienten aus fünf europäischen Ländern im Alter von 18-60 Jahren teil. Somit war es die bislang größte Studie zu dieser Erkrankung weltweit. Die vorliegende Krankheit musste dem Grad IIB mit Risikofaktoren (siehe Tabelle 3) oder Grad III und IV zugeordnet sein. Zu den Risikofaktoren von Gruppe IIB gehörten ein extranodaler Befall sowie das Vorhandensein eines großen Mediastinaltumors. Zusätzlich musste die Einwilligung des Patienten zur Datenspeicherung, der Teilnahme an der Studie und der Befugnis zur Gewebeprobeentnahme vorliegen und Patienten mussten frei von Begleiterkrankungen sein, die protokollgemäße Behandlung beeinträchtigte.

In den drei Studienarmen sollte geprüft werden, ob eine Reduzierung der Zyklen von bisher 8 auf 6 Zyklen BEACOPPesk oder 8 Zyklen BEACOPP-14, dem Standardarm mit 8x BEACOPP eskaliert nicht unterlegen sind. BEACOPP-14 stellt hier eine

zeitintensivere Variante von BEACOPPbasis dar. Es sollte Bezug genommen werden auf die Toxizität, die Lebensqualität sowie die Remissionsraten. Des Weiteren wurde die Wirkung von Erythropoetin als Zusatzmedikation auf die Lebensqualität anhand von Fragebögen gemessen. Es sollte geprüft werden, inwieweit Erythropoetin zur Steigerung der Lebensqualität führt. Dafür erhielten Patienten in jedem Therapiearm Erythropoetin oder ein Placebo. Ein weiteres Studienziel war es herauszustellen, welche prognostische Bedeutung die FDG-PET im Anschluss an die Chemotherapie hatte. Dafür wurde die Radiotherapie auf das Restgewebe reduziert und lediglich Patienten mit einer PET positiven partiellen Remission wurden zusätzlich mit 30 Gy bestrahlt. Einschlusskriterien für die FDG-PET nach Abschluss der Chemotherapie gemäß dem HD15-Protokoll der GHSG, setzte ein Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie Behandlung voraus und das Vorliegen einer partiellen Remission. Zusätzlich musste im CT ein nachgewiesenes Restgewebe von  $\geq 2,5$ cm im größten Durchmesser vorliegen. PET positive Patienten wurden nach dem Strahlentherapieplan, der von der Referenzstrahlentherapie in Köln erstellt wurde, mit 30 Gy bestrahlt. Eine histologische Sicherung des FDG positiven Befundes war nicht obligat. Die Nachkontrolle erfolgte durch ein CT nach 2 sowie 12 Monaten. PET negative Patienten wurden lediglich nachbeobachtet und es wurde ein CT nach 3 und 12 Monaten durchgeführt. Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie war die histologisch gesicherte Erstdiagnose des Hodgkin Lymphoms durch einen Referenzpathologen. Die Entnahmeprobe sollte vom Lymphknoten selbst oder gegebenenfalls eines primär befallenen Organs stammen.

Das 10 Jahres PFS lag beim Standardarm bei 81%. Für 6 Zyklen BEACOPPesk lag der vergleichbare Wert bei 84% und für 8 Zyklen BEACOPP-14 bei 84%. Die Hazard Ratio (HR) überschritt nicht die Grenze von 1,51 und war damit nicht signifikant (Engert et al., 2017). Die vergleichbaren Werte für das Gesamtüberleben (OS) nach 10 Jahren für die jeweiligen Prüfarme lagen bei 88%, 90% und 92% (Engert et al., 2017).

#### 1.14 HD18

Primäres Ziel der von der GHSG im Mai 2008 gestarteten Studie, war eine Toxizitätsreduktion bei gleichbleibender Tumorkontrolle in der Behandlung der

fortgeschrittenen Stadien des Morbus Hodgkins. Es sollte geprüft werden, welche Bedeutung die interimis FDG-PET in der Therapiekontrolle zusätzlich zur klassisch eingesetzten Computertomographie besaß. Durch die kombinierte PET/CT Diagnostik erhoffte man sich mehr Ausschluss über die Aktivität und Größe des Tumors zu gewinnen. In der HD18 Studie entschied das initiale Ansprechen auf die Chemotherapie über die weitere Therapieintensität. Entscheidend dafür war das FDG-PET Ergebnis nach zwei Zyklen BEACOPPesk. Somit war der Therapieplan an den einzelnen Patienten angepasst und konnte das Gesamtüberleben um etwa 4% auf 5 Jahre betrachtet verbessern. Dazu wurde die 4-armige Studie mit insgesamt 2.101 Patienten mit neu diagnostiziertem Hodgkin Lymphom im fortgeschrittenen Stadium gestartet. Der Rekrutierungszeitraum endete im Dezember 2012. Die Randomisierung erfolgte gemäß des PET-2 Befunds und der Auswertung des Zwischenstaging. Beim Start der HD18 Studie war die Fragestellung im Rahmen der HD15 Studie, ob eine Reduktion der Zyklen unter Beibehaltung der Therapieergebnisse möglich ist, noch nicht ausreichend geklärt worden. Weshalb vor dem zweiten Amendment alle PET-2 positiven Patienten noch 8 Zyklen BEACOPPesk bekamen und in zwei Therapiearme aufgeteilt wurden. Die Gruppe A bekam als Standardarm insgesamt 8 Zyklen BEACOPPesk und die Gruppe B bekam als experimentelle Therapie ab dem 4. Zyklus zusätzlich Rituximab. Durch den Zusatz des anti-CD20- Antikörper Rituximab versprach man sich eine Verbesserung der PFS. Nach Abschluss der 8 Zyklen Chemotherapie wurde ein PET-CT durchgeführt. Bei PET-8 positiver partiellen Remission wurde der Restbefall in beiden Therapiearmen mit 30 Gy bestrahlt. Nach Inkrafttreten von Amendments 2 wurde die Randomisierung der PET-2 positiven Patienten aufgelöst und alle Patienten erhielten nur noch 6 Zyklen BEACOPPesk (Gruppe A6) mit Radiotherapie auf Restgewebe bei PET-6 positiver partiellen Remission. Andere PET-2 positive Befunde außerhalb des Resttumors wurden nicht bestrahlt, vorausgesetzt es lag eine partielle Remission nach Chemotherapie vor. Der Resttumor wurde durch den PET Befund definiert. Die Zugabe von Rituximab war ebenso nicht mehr vorgesehen, da die Rekrutierung für die Auswertung ausreichte. Es zeigte sich, dass die alleinige Chemotherapie schon zu so guten Therapieerfolgen führte, dass eine weitere Medikation mit Rituximab im Hinblick auf das PFS und OS keinen Vorteil gegenüber dem Standardarm darstellte. Patienten mit PET-2 negativem Ergebnis wurden per Zufallsprinzip in Arm C und D aufgeteilt. Arm C erhielt dieselbe Therapie wie Arm A bzw. nach dem Amendments 2 Arm C6 entsprechend Arm A6,

dem Therapiestandard. Bei Arm D wurde die Anzahl der Zyklen auf insgesamt 4 reduziert. Alle Patienten, die im Anschluss an die Chemotherapie noch Tumorreste aufwiesen, wurden bestrahlt.

### 1.15 Therapiekonsequenzen aus HD15/ HD18

Durch die Ergebnisse aus der HD15 Studie gelten 6 Zyklen BEACOPPesk, gefolgt von Radiotherapie für Patienten mit einem PET/CT positiven Resttumor von über 2,5cm in Deutschland, als neuer Standard bei der Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren konnte so von circa 90% auf 95% gegenüber dem alten Standard mit 8 Zyklen BEACOPPesk erhöht werden. Das war das bislang beste Ergebnis in Bezug auf die Langzeitüberlebensrate welches weltweit beschrieben werden konnte (Onkologie, 2022).

In der HD18 Studie zeigte sich, dass 4 Zyklen BEACOPPesk dem alten Standard mit 8 oder 6 Zyklen bei PET-2 negativen Patienten nicht unterlegen ist. Dabei bestätigte sich der hohe prädiktive Wert für eine PET geführte Therapie nach zwei Zyklen BEACOPPesk und wird heute von der GHSG empfohlen. Es konnten bessere Ergebnisse erzielt werden hinsichtlich der Akut- und Langzeitnebenwirkungen. Durch die besser angepasste und verträglichere Therapie konnte, die 5-Jahres Überlebensrate nochmals auf circa 98% erhöht werden (Onkologie, 2022). Zudem verbesserte sich die Lebensqualität der Patienten, da die Therapiedauer von ursprünglich 24 auf 12 Wochen halbiert werden konnte.

## 2 Material und Methoden

Ausgewertet wurden die Daten von 40 UKE Patienten aus der Studiengeneration HD15 und HD18 der fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin Lymphoms. 13 Patienten wurden nach dem HD15 Protokoll behandelt und 27 Patienten nach HD18. Bei Therapiebeginn wurden ausschließlich Patienten der Altersgruppe zwischen 18 und 60 Jahren in die Studien eingeschlossen. Die Erkrankung musste neu diagnostiziert sein und histologisch gesichert werden. In allen Fällen musste klinisch ein Stadium IIB mit mediastinalem Bulk, ein Stadium III oder IV vorliegen. Eine Begleiterkrankung, die mit einer protokollgemäßen Behandlung interferierte, sollte ausgeschlossen sein. Alle Patienten unterschrieben eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie an der Randomisierung. Primärer Endpunkt war die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS), sekundärer Endpunkt die Gesamtüberlebenszeit (OS). Die Arbeitshypothese dieser Arbeit besagt, dass das UKE in der Behandlung der fortgeschrittenen Stadien des Morbus Hodgkins vergleichbare Behandlungserfolge erzielte, bezogen auf das PFS und OS wie im nationalen und internationalen Vergleich. Es wurden verschiedene Einflussfaktoren berücksichtigt und auf ihre Signifikanz analysiert. Der Hauptfokus dieser Analyse lag im Vergleich der Ergebnisse der Endauswertungen der HD15 und HD18 Gesamtstudien mit den UKE Daten. Dabei wurden zuerst die Patientencharakteristika verglichen, um zu sehen, ob diese denen der Gesamtstudie entsprechen. Des Weiteren sollten internationale Studien einbezogen werden und mit den Ergebnissen der UKE Patienten verglichen werden. Dabei wurde vor allem auf das konkurrierende ABVD Regime eingegangen, welches hauptsächlich in den USA verbreitet ist.

### 2.1 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, die die PFS und OS in Abhängigkeit verschiedener Parameter wie zum Beispiel, das Alter und die Therapiewahl miteinander vergleichen.

Die progressionsfreie Überlebenszeit stellt die Zeit ab dem Zeitpunkt des initialen Stagings bis zum Eintreten einer Progression der Erkrankung, eines Rezidivs oder bis zum Tod dar. Lag zum Zeitpunkt der Auswertung kein Ereignis oder keine weitere

Information vor, so wurden die Daten für diesen Patienten zensiert. Die Gesamtüberlebenszeit stellt die Zeit ab dem Studieneinschluß bis zum Tod dar oder für den Fall, dass der Patient bis dahin noch lebte, das Datum des letzten Kontakts.

Es sollte geprüft werden, ob die risikostratifizierten Therapien aus der HD15 und HD18 Studie dem Standard in den Kontrollarmen nicht unterlegen sind und sich eventuell als vorteilhafteres Regime darstellen. Dabei wurde der Fokus auf die erzielten PFS und OS Zeiten gelegt sowie die Toxizität. PET-2 positive Patienten wurden bezüglich der PFS und OS mit den PET-2 negativen Patienten verglichen. Eine mögliche Korrelation zwischen dem PET-2 Ergebnis und das Vorhandensein vordefinierter Risikofaktoren sollte herausgestellt werden. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahlen im UKE war eine Errechnung von p-Werten statistisch gesehen nicht aussagekräftig. Dazu kommen die beim Hodgkin Lymphom sehr guten Heilungschancen, wodurch die Ereignisse, wie z.B. der Tod, zu gering ausfallen, um daraus signifikante Schlussfolgerungen zu ziehen. Die Überlebenszeiten zwischen zwei oder mehr Gruppen durch einem Log-Rank-Test miteinander zu vergleichen, machte in diesem Fall keinen Sinn, da sich aufgrund der zu kleinen Fallzahlen die Kurven überschneiden.

Deshalb lag der Fokus in dieser Arbeit in der deskriptiven Darstellung der Überlebenszeitkurven in den verschiedenen Untergruppen der UKE Patienten und dem Vergleich dieser Auswertung mit den Ergebnissen aus der HD15 und HD18 Studie sowie unterschiedlichen internationalen Studien. Es sollte gezeigt werden, dass die Behandlung des fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom am UKE, der Behandlung im nationalen und internationalen Vergleich nicht unterlegen ist. Zur Erstellung der Tabellen und Überlebenszeitkurven wurde die Statistiksoftware IBM SPSS 26 (IBM, Armonk, USA) verwendet.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1.1 Geschlechts-, Alters- und Risikofaktorverteilung und der Vergleich mit HD15/HD18

Für die Untersuchung wurden insgesamt 40 Patientendaten ausgewertet, die im Rekrutierungszeitraum von Januar 2003 bis April 2008 für HD15 und Mai 2008 bis Dezember 2012 für HD18 am UKE mit einem fortgeschrittenen Stadium des Morbus Hodgkins behandelt wurden. Von den insgesamt 40 Patienten waren 55% Männer und 45% Frauen (siehe Tabelle 6).

*Tabelle 6: Geschlechterverteilung der UKE*

		Sex			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	female	18	45,0	45,0	45,0
	male	22	55,0	55,0	100,0
	Gesamt	40	100,0	100,0	

Quelle: eigene Darstellung

Der Altersdurchschnitt lag bei etwa 33 Jahren, wobei der jüngste Teilnehmer 18 Jahre und der älteste 59 Jahre alt war. Drei Viertel der Patienten waren unter 39 Jahre (siehe Tabelle 7). Dies zeigt anschaulich, dass besonders jüngere Erwachsene unter 40 Jahren betroffen sind und bestätigt die Fallzahlen der veröffentlichten Altersverteilung (Hermann & Kraywinkel, 2018). Dadurch, dass Patienten über 60 Jahre aus der Studie ausgeschlossen wurden, kann keine Aussage über Patienten aus dem zweiten Altersgipfel ab 60 Jahren gemacht werden.

**Tabelle 7: Altersverteilung der UKE Patienten**

Statistiken		
age at recruitment		
N	Gültig	40
	Fehlend	0
Mittelwert		33,38
Std.-Abweichung		10,791
Minimum		18
Maximum		59
Perzentile	25	24,25
	50	32,50
	75	39,00

Quelle: Eigene Darstellung

Bei 82,5% der 40 Teilnehmer, bestand eine Beteiligung von drei oder mehr Lymphknotenarealen, die vom Lymphom betroffen waren (siehe Tabelle 8). Dies stellte bei den UKE Patienten den häufigsten Risikofaktor dar. Das Vorhandensein eines extranodalen Infiltrats und/ oder eines großen mediastinalen Tumors, machten jeweils ein Viertel aus. Eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit hatten circa die Hälfte aller Patienten (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Verteilung der Risikofaktoren unter den UKE Patienten**

<b>=3 lymph node areas involved</b>					<b>extranodal involvement</b>				
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozenste			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozenste
Gültig	no	7	17,5	17,5	Gültig	no	30	75,0	75,0
	yes	33	82,5	82,5		yes	10	25,0	25,0
Gesamt		40	100,0	100,0	Gesamt		40	100,0	100,0

<b>large mediastinal mass</b>					<b>high erythrocyte sedimentation rate</b>				
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozenste			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozenste
Gültig	no	30	75,0	75,0	Gültig	no	21	52,5	52,5
	yes	10	25,0	25,0		yes	19	47,5	47,5
Gesamt		40	100,0	100,0	Gesamt		40	100,0	100,0

Quelle: eigene Darstellung

In Tabelle 9 und Tabelle 11 sehen wir die Patientenverteilung der UKE Patienten in den verschiedenen Gruppen aus den jeweiligen Studien HD15 und HD18. Die

Gruppenbezeichnungen entsprechen den Behandlungsarmen aus den GHSG Studien.

*Tabelle 9: HD15: Aufteilung der UKE Patienten in die jeweiligen Studienarme*

		A	B	C	Gesamt
Gesamt	Anzahl	5	4	4	13
	%	38,5%	30,8%	30,8%	100,0%

Quelle: Eigene Darstellung

In der HD15 Studie lag der Altersdurchschnitt mit etwa 33 Jahren vergleichbar hoch wie bei den UKE Patienten. Der Frauenanteil fiel mit knapp 40% geringer aus. Wie bei den UKE Patienten war auch hier eine Beteiligung von drei oder mehr Lymphknoten der häufigste Risikofaktor unter den HD15 Probanden mit circa 85%. Bei 30% der HD15 Patienten wurde ein großer Mediastinaltumor festgestellt und bei 19% eine extranodale Beteiligung. Etwa 65% hatten eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (vergleiche Tabelle 10).

Tabelle 10: HD15: Charakteristika der Intention-to-Treat Patienten

	8xeBEACOPP (N=705)	6xeBEACOPP (N=711)	8xBEACOPP-14 (N=710)	Total (N=2126)
Age				
Median (range)	33 (18–60)	34 (18–60)	33 (18–60)	33 (18–60)
Sex				
Female	277 (39%)	280 (39%)	281 (40%)	838 (39%)
Male	428 (61%)	431 (61%)	429 (60%)	1288 (61%)
Ann Arbor stage				
IIA*	1 (<1%)	2 (<1%)	0	3 (<1%)
IIB	118 (17%)	104 (15%)	109 (15%)	331 (16%)
IIIA	153 (22%)	178 (25%)	159 (22%)	490 (23%)
IIIB	192 (27%)	179 (25%)	204 (29%)	575 (27%)
IVA	65 (9%)	78 (11%)	67 (9%)	210 (10%)
IVB	176 (25%)	170 (24%)	171 (24%)	517 (24%)
GHSg risk factors				
Large mediastinal mass	210 (30%)	209 (29%)	212 (30%)	631 (30%)
Extranodal involvement	136 (19%)	133 (19%)	143 (20%)	412 (19%)
Involvement of 3 or more nodal areas	602 (85%)	597 (84%)	614 (87%)	1813 (85%)
Elevated erythrocyte sedimentation rate	463 (66%)	448 (63%)	481 (68%)	1392 (65%)
ECOG performance status				
0	358 (51%)	369 (52%)	376 (53%)	1103 (52%)
1	316 (45%)	304 (43%)	301 (42%)	921 (43%)
2	30 (4%)	37 (5%)	33 (5%)	100 (5%)
3*	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)
IPS				
0–1	222 (31%)	237 (33%)	223 (31%)	682 (32%)
2–3	380 (54%)	367 (52%)	368 (52%)	1115 (52%)
4–7	103 (15%)	107 (15%)	119 (17%)	329 (15%)
Histologic subtype				
Nodular sclerosis cHL	367/614 (60%)	356/628 (57%)	353/616 (57%)	1076/1858 (58%)
Mixed cellularity cHL	147/614 (24%)	170/628 (27%)	138/616 (22%)	455/1858 (24%)
Lymphocyte-rich cHL	15/614 (2%)	13/628 (2%)	16/616 (3%)	44/1858 (2%)
Lymphocyte-depleted cHL	5/614 (1%)	3/628 (<1%)	7/616 (1%)	15/1858 (1%)
cHL, not further specified	59/614 (10%)	67/628 (11%)	76/616 (12%)	202/1858 (11%)
Nodular lymphocyte predominant HL	21/614 (3%)	19/628 (3%)	26/616 (4%)	66/1858 (4%)

Data are n (%) or n/total (%), unless otherwise indicated.

eBEACOPP=bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone in escalated dose. BEACOPP-14=bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone in dose-dense variant. GHSg=German Hodgkin Study Group. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. IPS=International Prognostic Score. cHL=classical Hodgkin lymphoma.

\* Violation of inclusion criteria detected after study entry.

Quelle: (Engert et al., 2017) Seite 3

In der HD18 Studie erfolgte die Randomisierung erst nach dem PET-2 Ergebnis und war abhängig vom Deauville Score (siehe dazu Seite 43). In Gruppe A, A6 und B waren alle Probanden PET-2 positiv und machten etwa die Hälfte aller UKE Patienten aus, die aus der HD18 Studie am UKE teilnahmen. Die PET-2 negativen Patienten wurden in den Gruppen C, C6 und D4 aufgeteilt (vergleiche Tabelle 11).

*Tabelle 11: HD18-Aufteilung der UKE Patienten in die jeweiligen Studienarme*

			HD18						
			randomized treatment arm						
			A	A6	B	C	C6	D4	Gesamt
PET2Result	negativ	Anzahl	0	0	0	3	6	5	14
		% innerhalb von PET2Result	0,0%	0,0%	0,0%	21,4%	42,9%	35,7%	100,0%
	positiv	Anzahl	4	5	4	0	0	0	13
		% innerhalb von PET2Result	30,8%	38,5%	30,8%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		4	5	4	3	6	5	27
	% innerhalb von PET2Result		14,8%	18,5%	14,8%	11,1%	22,2%	18,5%	100,0%

Quelle: eigene Darstellung

Das mediane Alter lag in der HD18 Studie bei etwa 32 Jahren. Insgesamt war auch hier der Männeranteil höher mit einem Verhältnis von ungefähr 60:40. Unter der HD18 Gesamtkohorte waren 940 Patienten PET-2 positiv und 1005 Patienten PET-2 negativ. Die Verteilung verhielt sich dementsprechend in etwa gleich wie bei den UKE Patienten. PET-2 positive Patienten wiesen rund 20% häufiger einen großen mediastinalen Tumor auf im Vergleich zu den PET-2 negativen Patienten. Eine extranodale Beteiligung sowie eine erhöhte Blutsenkungskurve lagen in diesen Gruppen mit etwa 10-15% etwas höher als bei den UKE Patienten. Eine Beteiligung von drei oder mehr Lymphknotenarealen war in beiden Gruppen sehr hoch und machte bei den PET-2 negativen Patienten circa 90% aus. Bei den PET-2 negativen Patienten waren circa 5-10% mehr Patienten über 45 Jahre und der Anteil an niedrigen IPS (internationale prognostic Score) von 0-1 war leicht höher (vergleiche Tabelle 12).

Der IPS ist ein Risikoindex, welcher in den 90er Jahren entwickelt wurde und für die Einschätzung der Prognose bei Beginn der Behandlung der Patienten mit fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin Lymphoms eine wichtige Rolle spielte. Für die Entwicklung dieses Index wurden 1618 Patienten mit fortgeschrittenen Stadien mit verschiedenen Kombinationschemotherapien therapiert und nachbeobachtet. Als primärer Endpunkt galt das freedom from progression (FFP). In der späteren Analyse wurden sieben eigenständige Parameter definiert, die für ein schlechteres klinisches Endergebnis standen. Dazu gehören ein Serumalbumin < 4 g/dl, Hämoglobin < 10,5 g/dl, männliches Geschlecht, Alter ≥ 45 Jahre, Ann-Arbor Stadium IV, Leukozytose ≥

15.000/ $\mu$ l und Lymphopenie (< 600/ $\mu$ l oder weniger als 8% Lymphozyten im Differentialblutbild) (Hasenclever et al., 1998). Der Score richtet sich nach der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren und geht von Score 0 bis  $\geq 5$ . Dabei hatten Patienten mit einem IPS  $\geq 5$  eine 5-Jahres Tumorkontrollrate zwischen 42% und Patienten ohne Risikofaktoren 84% (vergleiche Abbildung 4). Jeder weitere Risikofaktor verschlechterte demnach die Gesamtprognose.

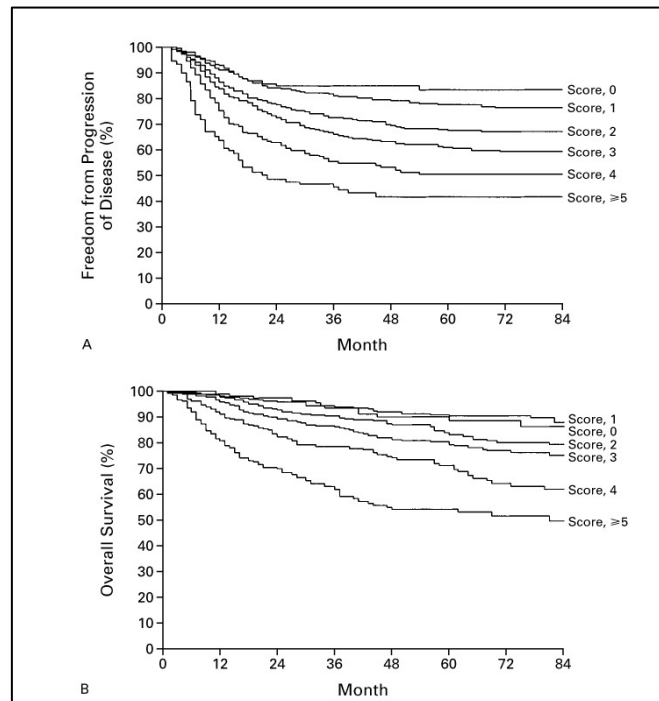


Abbildung 4: PFS (A) und OS (B) in Abhängigkeit des IPS

Quelle: (Hasenclever et al., 1998) S.1511

Tabelle 12: HD18: Charakteristika der Intention-to-Treat Patienten

	PET-2-positive cohort			PET-2-negative cohort	
	8 × eBEACOPP (n=217)	6 × eBEACOPP (n=506)	8 × R-eBEACOPP (n=217)	6 × eBEACOPP or 8 × eBEACOPP (n=504)	4 × eBEACOPP (n=501)
Time of recruitment (range)	May, 2008, to May, 2011	May, 2011, to July, 2014	Dec, 2008, to May, 2011	May, 2008, to July, 2014	May, 2008, to July, 2014
Age (years)*					
Median (IQR)	30 (23–40)	31 (24–42)	29 (23–41)	32 (24–44)	33 (25–44)
18–19	18 (8%)	30 (6%)	21 (10%)	34 (7%)	44 (9%)
20–29	84 (39%)	195 (39%)	91 (42%)	186 (37%)	166 (33%)
30–39	59 (27%)	142 (28%)	45 (21%)	104 (21%)	122 (24%)
40–49	41 (19%)	84 (17%)	42 (19%)	91 (18%)	89 (18%)
50–60	15 (7%)	55 (11%)	18 (8%)	89 (18%)	80 (16%)
Sex					
Female	88 (41%)	211 (42%)	86 (40%)	188 (37%)	188 (38%)
Male	129 (59%)	295 (58%)	131 (60%)	316 (63%)	313 (62%)
(Table 1 continues on next page)					
GHSG risk factors					
Large mediastinal mass†	95 (44%)	199/505 (39%)	100 (46%)	79 (16%)	88 (18%)
Extranodal involvement	66 (30%)	124 (25%)	49 (23%)	80 (16%)	60 (12%)
Involvement of three or more nodal areas	182 (84%)	429 (85%)	170 (78%)	457 (91%)	442 (88%)
Elevated erythrocyte sedimentation rate	152 (70%)	345/505 (68%)	159 (73%)	297/502 (59%)	286 (57%)
International prognostic score factors‡					
Albumin <4 g/dL	136/216 (63%)	314 (62%)	137/215 (64%)	252/502 (50%)	248/499 (50%)
Haemoglobin <10.5 g/dL	48/216 (22%)	107 (21%)	46/215 (21%)	73/502 (15%)	70/499 (14%)
Leucocytes ≥15 000/mm <sup>3</sup>	54/216 (25%)	134 (26%)	54/215 (25%)	92/502 (18%)	76/499 (15%)
Male sex	128/216 (59%)	295 (58%)	129/215 (60%)	314/502 (63%)	312/499 (63%)
Age ≥45 years	31/216 (14%)	102 (20%)	30/215 (14%)	122/502 (24%)	123/499 (25%)
Clinical stage IV	69/216 (32%)	199 (39%)	81/215 (38%)	177/502 (35%)	180/499 (36%)
Lymphocytes <600/mm <sup>3</sup> or <8% of white blood cells	20/216 (9%)	52 (10%)	22/215 (10%)	20/502 (4%)	30/499 (6%)
International prognostic score					
0–1	58/216 (27%)	129 (25%)	62/215 (29%)	176/502 (35%)	174/499 (35%)
2–3	131/216 (61%)	284 (56%)	108/215 (50%)	255/502 (51%)	257/499 (52%)
4–7	27/216 (13%)	93 (18%)	45/215 (21%)	71/502 (14%)	68/499 (14%)

Quelle: (Borchmann, Goergen, et al., 2017) S. 2794-2795

Das Gesamtüberleben aller UKE Patienten aus HD 15 und HD18 nach 5 Jahren lag bei 94,9% und die progressionsfreie Zeit bei 89% (vergleiche Abbildung 5 und Abbildung 6). Die entsprechenden Werte für HD15 lagen bei etwa 95% (OS) und 91%(PFS). Das angenommene 5-Jahres PFS für die HD18 Gesamtstudie war bei 89,4% und das 5-Jahres OS bei 95,6% (Borchmann, Goergen, et al., 2017).

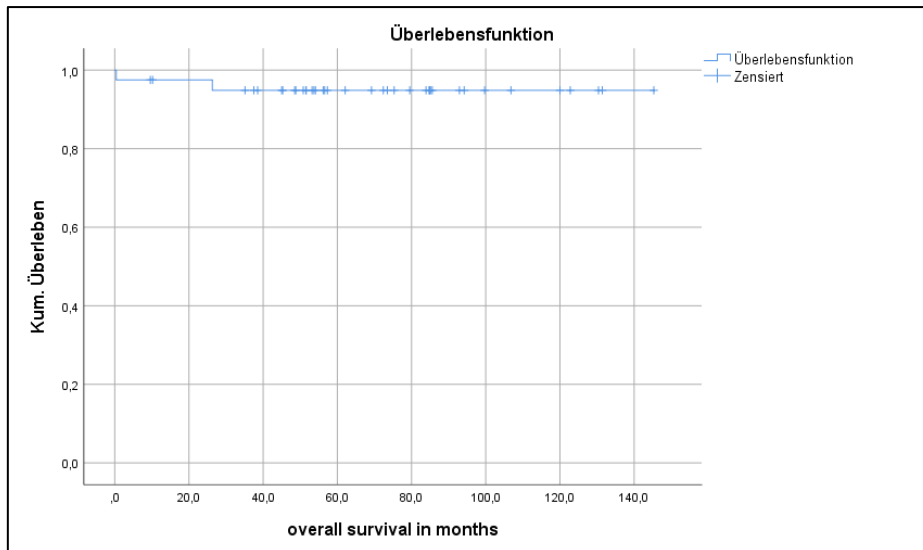


Abbildung 5: Gesamtüberlebens (OS) aller UKE Patienten nach Kaplan-Meier

Quelle: eigene Darstellung

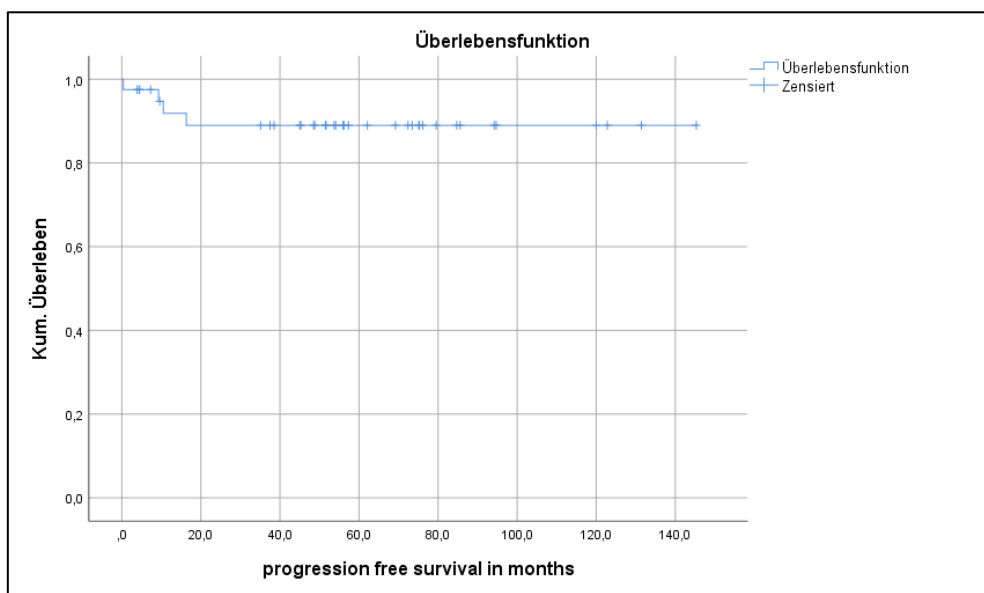


Abbildung 6: Progressionsfreie Überleben (PFS) aller UKE Patienten nach Kaplan-Meier

Quelle: eigene Darstellung

Setzt man die Altersgrenze bis 30 Jahre, so waren 40% der UKE Patienten 30 Jahre oder jünger und 60% waren älter als 30 (siehe Tabelle 13).

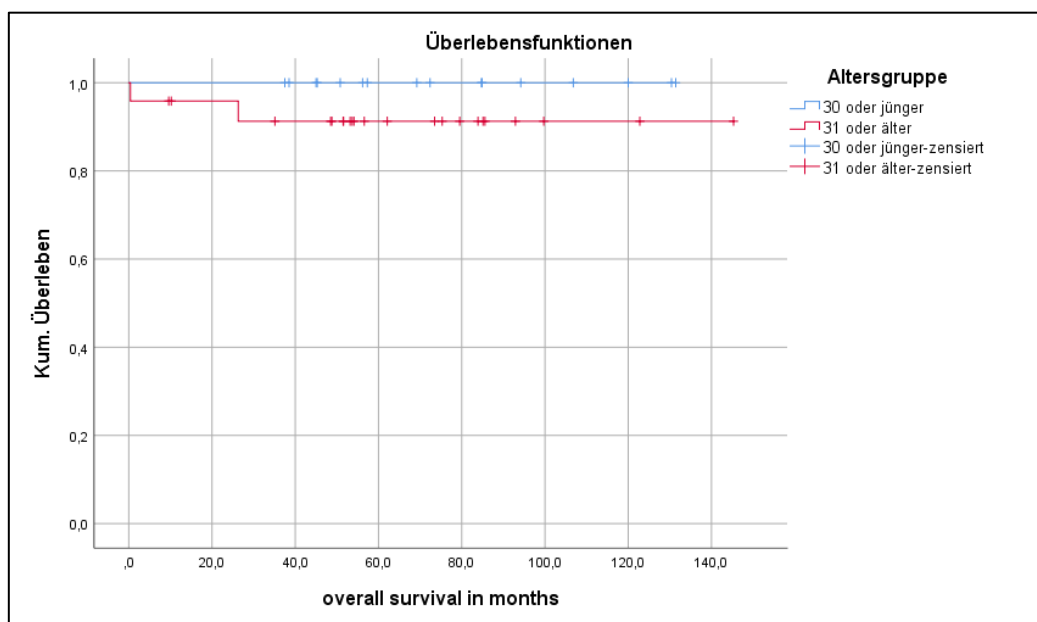


*Tabelle 13: Altersverteilung der UKE Patienten  $\leq 30$  Jahre und  $\geq 31$  Jahre*

Altersgruppe	Gesamtzahl
30 oder jünger	16
31 oder älter	24
Gesamt	40

Quelle: eigene Darstellung

Das Gesamtüberleben und das PFS für die UKE Patienten über 30 lag in etwa gleich bei 91% nach 26 Monaten. Die unter 30-Jährigen hatten eine Überlebensquote von 100%. Das entsprechende PFS für diese Gruppe lag bei 86,7% (siehe Abbildung 7, Abbildung 8).



*Abbildung 7: OS nach Kaplan-Meier, Altersgrenze 30 Jahre (UKE Patienten)*

Quelle: eigene Darstellung



Abbildung 8: PFS nach Kaplan-Meier, Altersgrenze 30 Jahre (UKE Patienten)

Quelle: eigene Darstellung

Wird die Altersgrenze auf 40 Jahre gesetzt, so fiel die Überlebenswahrscheinlichkeit für die  $\geq 40$ -Jährigen um circa 8% geringer aus gegenüber der Patienten unter 40 Jahren. Das OS lag für die  $\geq 40$ -Jährigen nämlich nach 26 Monaten bei 87,5% und bei 96,0% für die unter 40-Jährigen (siehe Abbildung 10). Für die progressionsfreie Zeit stellte sich nur ein kleiner Vorteil für die jüngere Altersgruppe dar (siehe Abbildung 9). Insgesamt waren lediglich 20% der Patienten älter als 40 (vergleiche Tabelle 14).

Tabelle 14: UKE-Patientenverteilung  $\leq 39$  Jahre und  $\geq 40$  Jahre

Altersgruppe	Gesamtzahl
39 oder jünger	32
40 oder älter	8
Gesamt	40

Quelle: eigene Darstellung

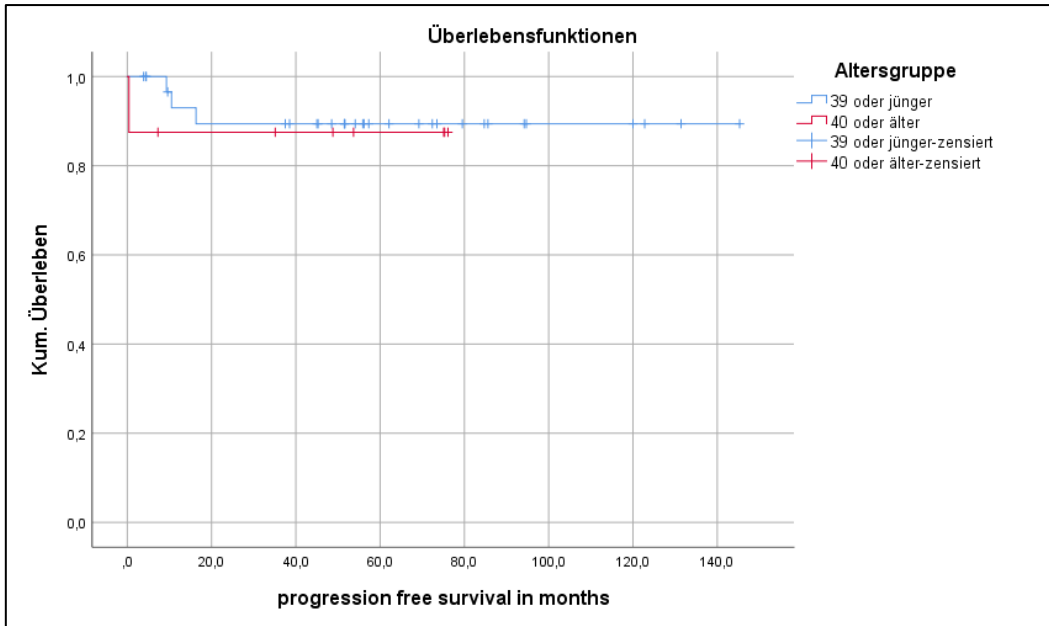


Abbildung 9: PFS nach Kaplan-Meier, Altersgrenze 40 Jahre (UKE Patienten)

Quelle: eigene Darstellung

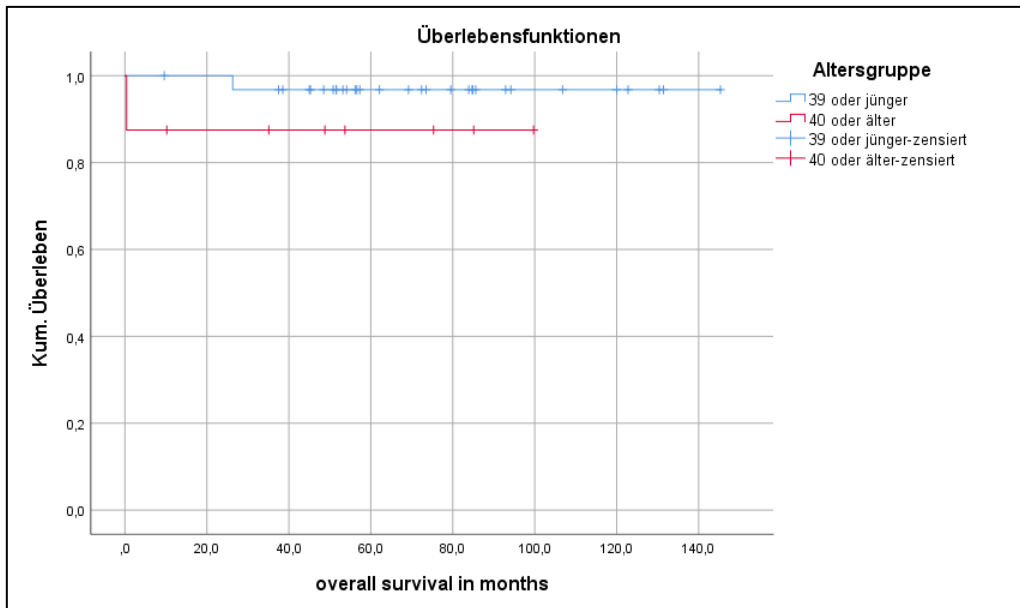


Abbildung 10: OS nach Kaplan-Meier, Altersgrenze 40 Jahre (UKE Patienten)

Quelle: eigene Darstellung

Aus den veröffentlichten Studien ergibt sich eine treatment related mortality (TRM), die mit dem Alter zunimmt. Hierbei handelt es sich um die behandlungsbedingte

Sterblichkeit, die nicht direkt durch den Krebs verursacht wurde, sondern durch die Nebenwirkungen der Behandlung selbst. Die TRM liegt bei 0,7% bei Patienten unter 40 Jahren. Sie steigt auf weitere 2,5% im Alter zwischen 40-49 und steigt nochmals auf 3,8% bei den 50 bis 59-Jährigen. Die über 60-Jährigen haben mit 14,3% ein deutlich erhöhtes Risiko an den Folgen der Therapie zu sterben (Wongso et al., 2013).

Abbildung 11 zeigt das progressionsfreie Gesamtüberleben der verschiedenen Behandlungsarme aus beiden Studien. Eine Erläuterung zu den Gruppenbezeichnungen ist der Legende in Tabelle 15 zu entnehmen. Die Patienten aus beiden Studien, die jeweils mit insgesamt 8 Zyklen BEACOPPesk therapiert wurden, wurden in Gruppe A zusammengefasst. Da beide Studienarme die gleiche Anzahl an BEACOPPesk Zyklen erhalten haben und somit davon ausgegangen werden kann, dass die Studiengruppen gleichwertig sind. Somit konnte für Gruppe A mit einer größeren Patientenzahl gearbeitet werden.

*Tabelle 15: Legende zur Gruppenbezeichnung der UKE-Patienten*

<b>A</b> =8x BEACOPPesk, A aus HD15 und A aus HD18 (PET2 +) (N= 9)
<b>A6</b> = 6x BEACOPPesk aus HD18 (PET2 +) (N= 5)
<b>B</b> = 8x BEACOPPesk+ Rituximab ab 4. Zyklus, aus HD18 (PET2 +) (N= 4)
<b>B6</b> = 6x BEACOPPesk aus HD15 (N= 4)
<b>C</b> = 8x BEACOPP-14 aus HD15 (N= 4)
<b>C6</b> = 6x/8x BEACOPPesk aus HD18 (PET2 -) (N= 9)
<b>D4</b> = 4x BEACOPPesk aus HD18 (PET2 -) (N= 5)

Quelle: eigene Darstellung

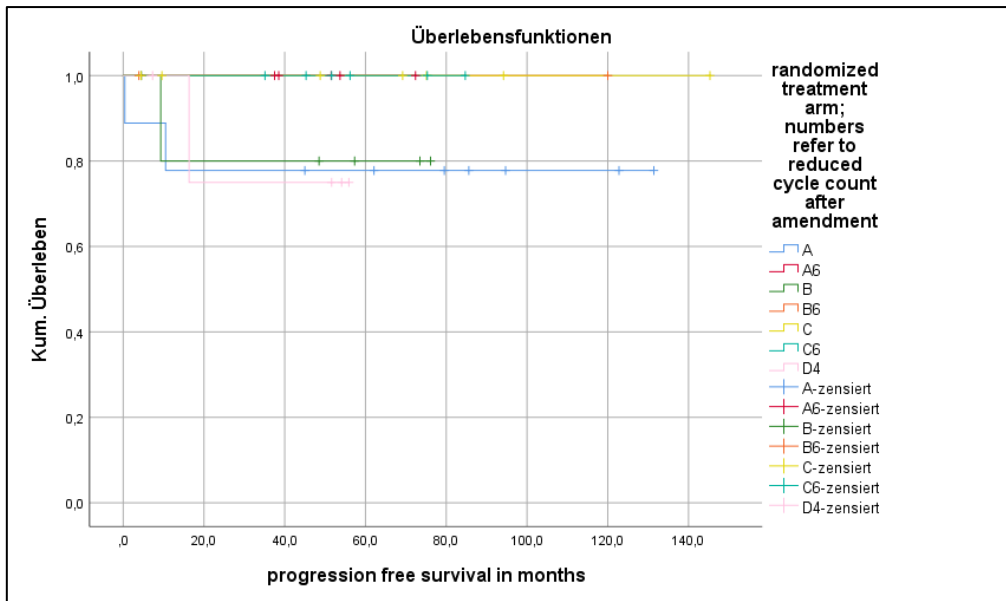


Abbildung 11: PFS nach Kaplan-Meier zu den Behandlungsarmen (UKE Gesamtkohorte)

Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 12 zeigt das Gesamtüberleben der jeweiligen Untergruppen, die in der Legende von Tabelle 15 ausgeführt werden. Im folgenden Text werden die Überlebenszeiten der Hamburger Patienten mit denen der Endauswertungen der HD15 und HD18 Studien gegenübergestellt.

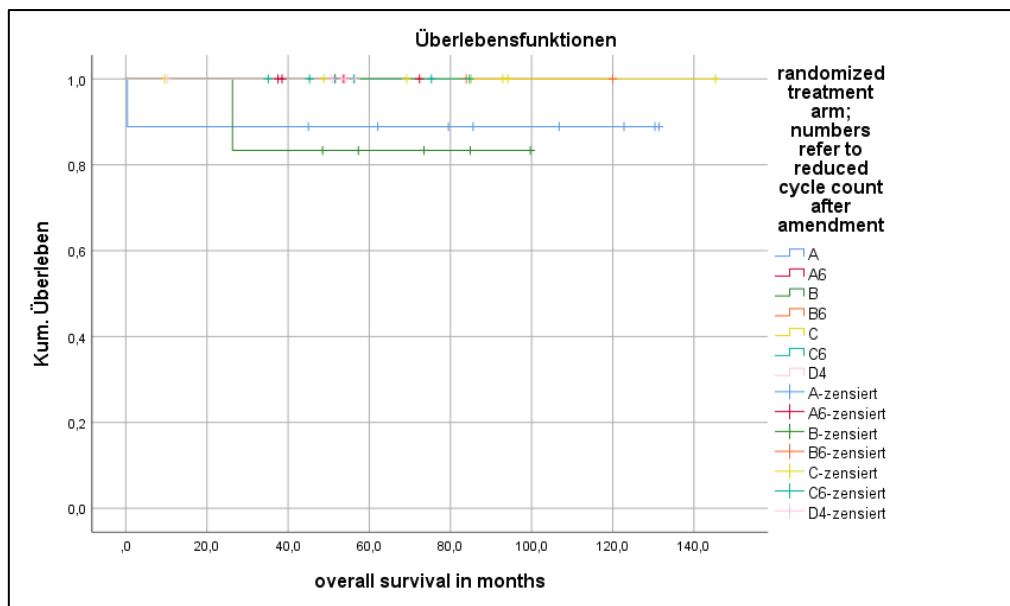


Abbildung 12: OS nach Kaplan-Meier zu den Behandlungsarmen (UKE Gesamtkohorte)

Quelle: eigene Darstellung

In der Veröffentlichung von Borchman et al. (Borchmann, Haverkamp, et al., 2017) zu der HD18 Studie, ging es unter anderem um die Analyse, ob die Zugabe von Rituximab in Gruppe B einen Vorteil brachte gegenüber dem Standardarm (A). Sowohl in Gruppe A als auch in B wurden insgesamt 8 Zyklen BEACOPPesk verabreicht. Das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren lag laut den vorliegenden Daten der HD18 Studie für Gruppe A bei 91,4% und für Gruppe B bei 93,0%. Beim 3-Jahres Gesamtüberleben wurden Werte von 96,5% (A) und 94,4% (B) erreicht. Für die entsprechenden UKE Gruppen lag nach 36 Monaten das PFS für Gruppe A bei 77,8% und für Gruppe B bei 83,3% (siehe Abbildung 11). Beim Gesamtüberleben nach 3 Jahren erreichten die Werte 88,9% (A) und 87,5% (B) (siehe Abbildung 12). Bei den Hamburger Patienten ergibt sich demnach ein ähnliches Ergebnis hinsichtlich der Zugabe von Rituximab, nämlich dass diese keinen Vorteil im Vergleich zu BEACOPPesk allein bedingt. Zwar erreicht das PFS in Gruppe B bei den Hamburger Patienten einen etwas besseren Wert als in Gruppe A, der Unterschied von knapp 5 % ist aber aufgrund der geringen Falldaten nicht signifikant. Die Werte fallen insgesamt allerdings niedriger aus als für die Gesamtgruppe.

In der Endauswertung der HD15 Studie konnte gezeigt werden, dass 6 Zyklen BEACOPPesk keinen Nachteil für das OS und PFS bedeuteten und mit 3% mehr beim Gesamtüberleben im Vergleich zu 8 Zyklen BEACOPPesk sogar leicht besser abschnitten (Engert et al., 2012). Diese These wurde durch die UKE Vergleichsgruppen gestützt. Unter den UKE Patienten, die mit 6 Zyklen BEACOPPesk (B6) behandelt wurden, fielen das PFS und OS nach 5 Jahren besonders gut aus mit jeweils 100% (siehe Abbildung 11, Abbildung 12). Somit lag das PFS für Gruppe A ganze 22% und das OS um etwa 11% niedriger als für die Vergleichsgruppe B6.

Ein weiteres Ziel der HD15 Studie war es herauszufinden, ob die dosisdense Variante BEACOPP-14 einen Vorteil in der Behandlung der fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin Lymphoms bringt. Der Behandlungsarm BEACOPP-14 (Gruppe C) erreichte beim Gesamtüberleben 94,5% nach 5 Jahren (Engert et al., 2012). Das Pendant der UKE Patienten lag bei 100% (siehe Abbildung 12). Allerdings waren lediglich 4 Patienten in Gruppe C repräsentiert und das Ergebnis ist dementsprechend nicht signifikant. Das OS nach 5 Jahren in der HD15 Gesamtstudie für 8 Zyklen BEACOPPesk lag im Vergleich hierzu bei 91,9% und für 6 Zyklen bei 95,3% (siehe Tabelle 16) (Engert et al., 2012). So stellte sich keine Überlegenheit für das BEACOPP-14 Regime dar. Im Vergleich dazu lag das OS nach 5 Jahren für 6 und 8 Zyklen unter den PET-2 negativen in der HD18 Gesamtgruppe bei 95,4% und der PFS bei 90,8%. Die entsprechenden Werte fielen bei den UKE Patienten besser aus und erreichten jeweils sogar 100% (Abbildung 11, Abbildung 12, Tabelle 17).

Ebenso fielen die Werte für 6 Zyklen BEACOPPesk bei den PET-2 positiven UKE Patienten (Gruppe A6) wesentlich besser aus als für 8 Zyklen BEACOPPesk (Gruppe A) (vergleiche Abbildung 11, Abbildung 12, Tabelle 17). Hier war der Unterschied sogar deutlicher zu sehen als in der HD18 Gesamtkohorte, wo sich eine nicht Unterlegenheit darstellte. Zu berücksichtigen ist, dass in Gruppe A auch Studienteilnehmer aus HD15 eingeschlossen wurden, um mit einer größeren Patientenkohorte arbeiten zu können.

In Tabelle 16 und Tabelle 17 sind die einzelnen OS- und PFS-Werte aus den jeweiligen Gesamtstudien HD15 und HD18 zur besseren Übersicht tabellarisch aufgelistet und den UKE Werten gegenübergestellt.

Tabelle 16: 5-Jahres OS und PFS, HD15 Gesamtkohorte vs. UKE

**HD15 vs. UKE:**

	<b>8xBEACOPPesk (A)</b>	<b>6xBEACOPPesk (B6)</b>	<b>8x BEACOPP-14 (C)</b>
<b>HD15 (N= 2126)</b>	91,9% 5-Jahres OS (N= 705)	91% 5-Jahres PFS 95,3% 5-Jahres OS (N= 711)	94,5% 5-Jahres OS (N= 710)
<b>UKE (N= 13)</b>	100% 5-Jahres OS (N= 5)	100% 5-Jahres PFS 100% 5-Jahres OS (N= 4)	100% 5-Jahres OS (N= 4)

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 17: 3-Jahres/ 5-Jahres OS, PFS der Behandlungsarme aus HD18 vs. UKE

**HD18 vs. UKE**

	<b>6x BEACOPPesk (PET+) (A6)</b>	<b>8x BEACOPPesk (PET+) (A)</b>	<b>8x BEACOPPesk +Rituximab (PET+) (B)</b>	<b>6x/8x BEACOPPesk (PET-) (C/C6)</b>	<b>4x BEACOPPesk (PET-) (D4)</b>
<b>HD 18 (N= 1945)</b>	92,0% 3-Jahres PFS 98,0% 3-Jahres OS (N=506)	92,7% 3-Jahres PFS 97,1% 3-Jahres OS 96,4% 5-Jahres OS (N= 217)	93% 3-Jahres PFS 94,4% 3-Jahres OS (N= 217)	91,8% 3-jahres PFS 90,8% 5-Jahres PFS 97,5% 3-Jahres OS 95,4% 5-Jahres OS (N= 504)	94,6% 3-Jahres OS 92,2% 5-Jahres PFS 98,8% 3-Jahre OS 97,7% 5-Jahre OS (N=501)
<b>UK E (N= 27)</b>	100% 3-Jahres PFS 100% 3-Jahres PFS (N= 5)	77,8% 3-Jahres PFS 88,9% 3-Jahres OS (N= 4)	80% 3-Jahres PFS 83,3% 3-Jahres OS (N= 4)	100% 5-Jahres PFS 100% 5-Jahres OS (N= 9)	75% 3-Jahres PFS 100% 3-Jahres OS (N= 5)

Quelle: eigene Darstellung



Nach der Endauswertung der HD18 Studie wurden 4 Zyklen BEACOPPesk von der GHSG als Standard für PET-2 negative Patienten ausgesprochen. Es zeigte sich, dass das 5-Jahres PFS mit 92,2% dem PFS für 8/6 Zyklen BEACOPPesk mit 90,8% nicht unterlegen ist. Auch die Anzahl der schweren Toxizität konnte dadurch gesenkt werden. So wurden im Gesamtüberleben nach 5 Jahren bessere Werte erzielt mit 97,7% im Vergleich zum vorherigen Standard mit 95,4% (siehe Tabelle 17) (Kobe et al., 2017; Onkologie, 2022). Unter den UKE Patienten erhielten lediglich 5 Patienten 4 Zyklen BEACOPPesk. Da die PET-2 negativen Patienten, die 6/8 Zyklen BEACOPPesk erhielten, mit 8 Personen unterrepräsentiert waren, wurden für diese Analyse alle Patientendaten herangezogen ohne den PET Status zu berücksichtigen. Tabelle 18 zeigt die absolute Anzahl der Patienten in den Gruppen, die für die Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 13 und Abbildung 14 verwendet wurden.

*Tabelle 18: UKE Patientenverteilung für 4 Zyklen, 6 Zyklen und 8 Zyklen BEACOPPesk*

Zyklenzahl	Gesamtzahl
8 Zyklen BEACOPPesk	17
6 Zyklen BEACOPPesk	18
4 Zyklen BEACOPPesk	5
Gesamt	40

Quelle: eigene Darstellung

Das 3-Jahres PFS fiel unter 4 Zyklen mit 75% deutlich schlechter aus, verglichen mit der Endauswertung von Borchmann et al. (Borchmann, Goergen, et al., 2017) (vergleiche Abbildung 13). Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren erreichte allerdings unter den Hamburger Patienten wieder den bestmöglichen Wert von 100% (siehe Abbildung 14). Somit lag das Ergebnis über dem aus der HD18 Studie (siehe Tabelle 17). Das 5-Jahres PFS mit 8 Zyklen BEACOPPesk betrug etwa 88% und für 6 Zyklen 95%. Das OS lag für 6 und 8 Zyklen jeweils bei circa 94% nach 5 Jahren (vergleiche Abbildung 13, Abbildung 14). Hier wurden in etwa die gleichen Werte erzielt, wie in der Auswertung der Gesamtstudie. Eine Verbesserung der progressionsfreien Zeit im

Sinne einer Dosisreduzierung konnte unter den UKE Probanden mit einer Zyklen Anzahl von 4 nicht signifikant gezeigt werden.

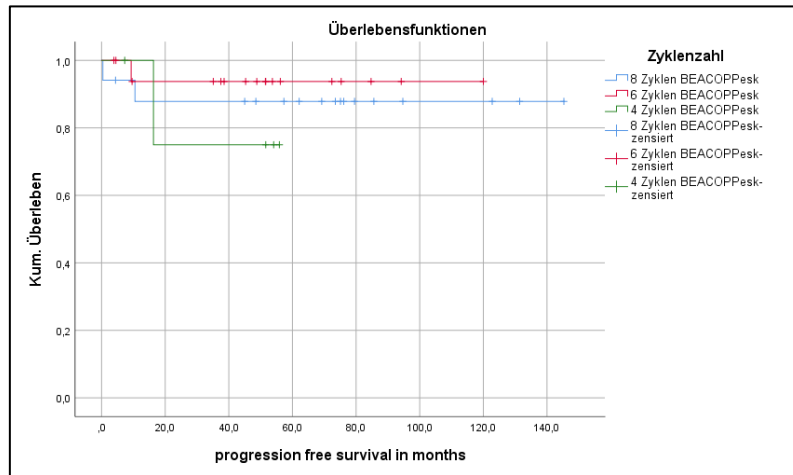


Abbildung 13: PFS in Abhängigkeit der Zyklenanzahl nach Kaplan-Meier

Quelle: eigene Darstellung

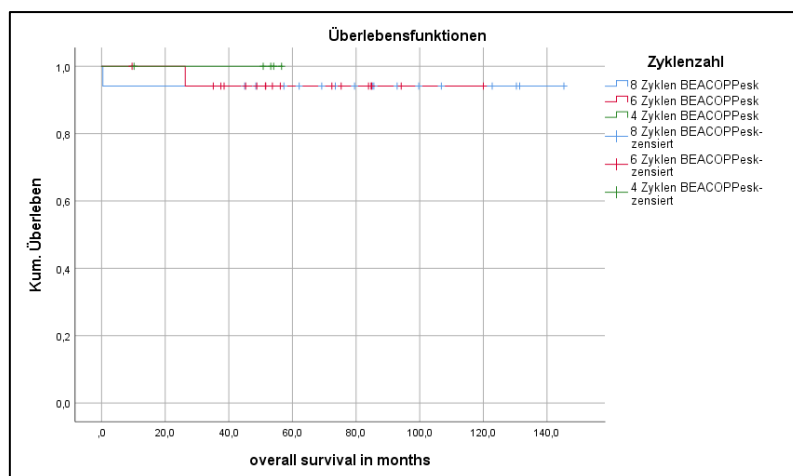


Abbildung 14: OS in Abhängigkeit der Zyklenanzahl nach Kaplan-Meier

Quelle: eigene Darstellung

Borchman et al. befassten sich zusätzlich mit der Frage, ob es eine Abhängigkeit zwischen dem Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren und dem PET-2 Ergebnis gibt (Borchmann, Haverkamp, et al., 2017). Es zeigte sich, dass es zwischen den PET-2 positiven und negativen Patienten größere Diskrepanzen gab in Bezug auf das Alter,

den klinischen Risikofaktoren, sowie den Performance Status. Das Geschlecht schien hierbei keinen Einfluss auf das Ergebnis zu haben. Der größte Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich am Vorliegen eines großen mediastinalen Tumors. PET-2 positive Patienten waren deutlich häufiger davon betroffen.

Im folgenden Abschnitt werden die Zusammenhänge der PET-2 Positivität mit den UKE Daten in den verschiedenen Punkten analysiert und mit der HD18 Gesamtstudie verglichen.

Unter den UKE Patienten, die an der HD18 Studie teilgenommen hatten, waren 14 Teilnehmer PET-2 negativ und 13 Teilnehmer PET-2 positiv (siehe Tabelle 19).

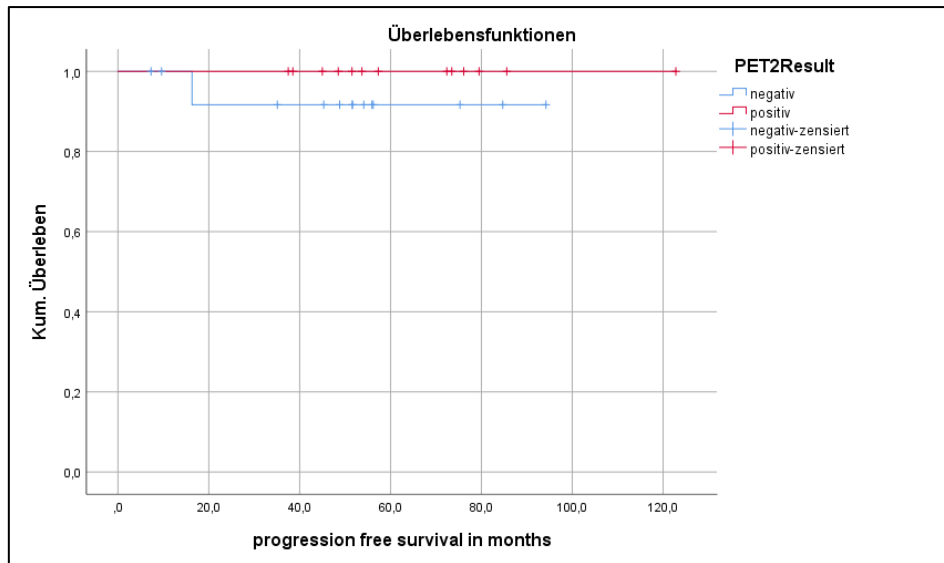
*Tabelle 19: UKE Patientenverteilung PET2 +/- (HD18 Teilnehmer)*

PET2 Ergebnis	Gesamtzahl
negativ	14
positiv	13
Gesamt	27

Quelle: Eigene Darstellung

Zu den Patienten aus der HD15 Studie wurden keine Angaben zum PET-Status gemacht, weshalb sie von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden.

Im Standardarm der HD18 Studie lag das 3-Jahres PFS mit 6 Zyklen BEACOPPesk bei PET-2 positiven Patienten bei 92,0% und das Gesamtüberleben bei 98,0%. Im Vergleich dazu lag das 3-Jahres PFS aller Patienten aus der HD18 Generation mit 92,3% nahezu gleich. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren aller PET-2 positiven Patienten in der HD18 Studie betrug insgesamt 96% und das PFS 90%. Bei den PET-2 positiven UKE Patienten erreichte das PFS im Vergleich dazu 100% (vergleiche Abbildung 15). Dieser Wert ist nur im Klammern zu setzen, da lediglich 13 Patienten PET-2 positiv waren und somit nicht statistisch signifikant war. Das vergleichbare PFS für die PET-2 negativen Patienten am UKE lag bei 91,7% (vergleiche Abbildung 15).



*Abbildung 15: PFS in Abhängigkeit vom PET-2 Status nach Kaplan-Meier (UKE Patienten aus HD18)*

Quelle: eigene Erstellung

Die Altersverteilung verhielt sich unter den PET-Gruppen gleich und der Altersmedian lag bei circa 34 Jahren (siehe Tabelle 20). Frauen waren bei den Hamburger Patienten mit 72,7% häufiger PET-2 positiv als Männer mit 31,3% (siehe Tabelle 21).

*Tabelle 20: Altersdurchschnitt PET+/- UKE Patienten*

PET2Result	Mittelwert	N	Minimum	Maximum
negativ	34,79	14	18	59
positiv	33,54	13	18	53
Insgesamt	34,19	27	18	59

Quelle: eigene Erstellung

*Tabelle 21: Geschlechterverteilung PET+/- UKE Patienten*

**PET2Result \* Sex Kreuztabelle**

			Sex		Gesamt
			female	male	
PET2Result	negativ	Anzahl	3	11	14
		% innerhalb von PET2Result	21,4%	78,6%	100,0%
	positiv	Anzahl	8	5	13
		% innerhalb von PET2Result	61,5%	38,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	11	16	27	
	% innerhalb von PET2Result	40,7%	59,3%	100,0%	

Quelle: eigene Darstellung

In der HD15 Studie war ein Zwischen-PET nicht vorgesehen und wurde lediglich am Ende der Chemotherapie durchgeführt. In der Gruppe der PET negativen Patienten lag das PFS nach vier Jahren bei 91,5%. Diese Patienten erhielten keine zusätzliche Radiotherapie. Die PET positiven Patienten bekamen nach der Chemotherapie zusätzlich Radiotherapie und hatten ein PFS von 86,1% nach vier Jahren.

Der Deauville Score wurde 2009 in einem internationalen Workshop entwickelt, um PET Ergebnisse anhand von reproduzierbaren Kriterien einheitlich zu interpretieren. Die Einteilung in den fünf Punkte Deauville Score basiert auf der Interims-PET Auswertung und standardisiert die PET Befunde, was für die risikoadaptierten Therapie unerlässlich ist (vergleiche Tabelle 22) (Shanbhag & Ambinder, 2018).

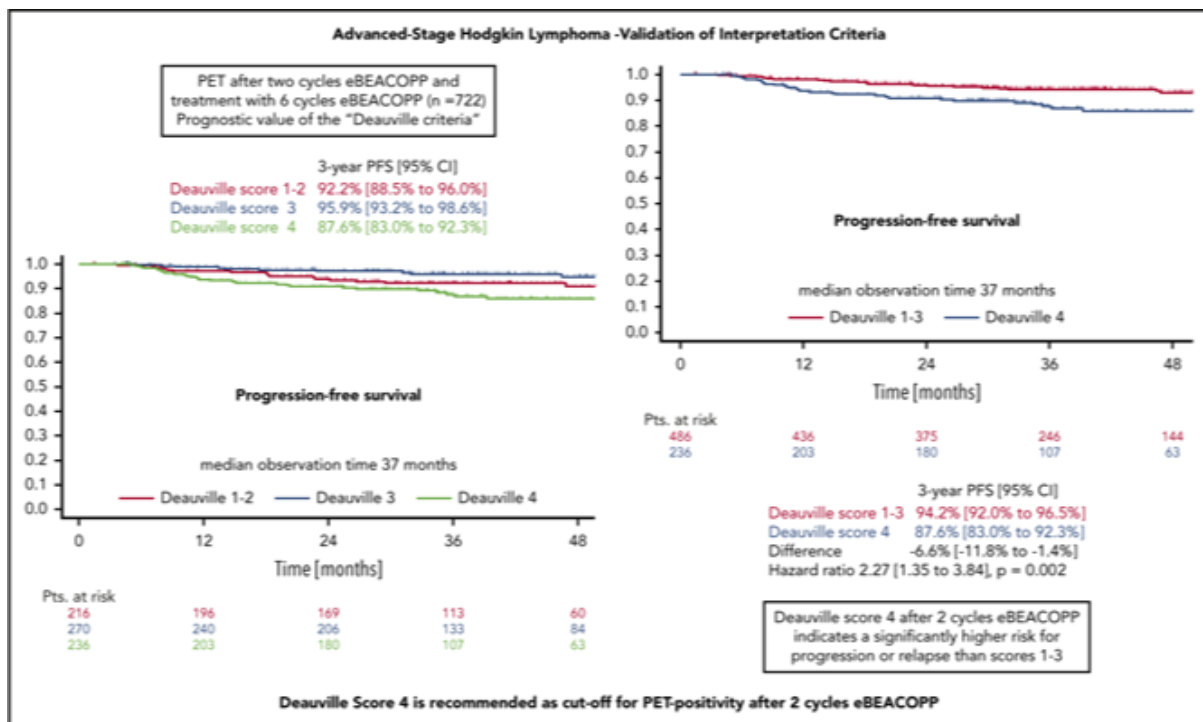
*Tabelle 22: Deauville Score*

<b>Deauville Score (Visual Score)</b>	
<b>1</b>	Kein residuales Signal
<b>2</b>	Residualer Uptake ≤ mediastinaler Blutpool (MBP)
<b>3</b>	Uptake zwischen MBP und Leber
<b>4</b>	Uptake > als in der Leber
<b>5</b>	Uptake deutlich > als in der Leber

Quelle: ("Therapieansprechen Bei Malignen Lymphomen – Semiautomatisches Quantifizierungsverfahren Ergänzt Die Deauville-Skala," 2014)

In der HD18 Studie zeigten nur Patienten mit einer Nuklidbelegung über Leberniveau ein schlechteres Überleben, was einem Deauville Score von 4 entspricht. Daraufhin galten alle Befunde ab Deauville Score 4 als PET positiv. Nichtsdestotrotz wurde in der HD18 Studie nur ein Deauville Score von 1 und 2 als PET negativ eingestuft, um das Risiko einer Untertherapie zu minimieren (Kobe et al., 2018). Das heißt, dass alle auffälligen Befunde mit einer Intensität über dem mediastinalen Blutpool als PET positiv galten. In der späteren Analyse stellte sich heraus, dass ein Deauville Score von 3 keinerlei prognostische Bedeutung für das PFS und OS hatte. Ein starker Zusammenhang für eine PET Positivität wurde allerdings mit einem Deauville Score von  $\geq 4$ , einem großen Mediastinaltumor sowie einer extranodalen Beteiligung und einem IPS über 2 beobachtet (Kobe et al., 2018). In der HD18-Auswertung von Kobe et al. schien das Geschlecht, keine Rolle zu spielen. Die Geschlechterverteilung lag in beiden Gruppen ungefähr gleich. Lediglich ein Deauville Score von  $\geq 4$  ergab in der multivariaten Analyse auch eine signifikante Auswirkung auf das PFS.

PET-2 positive Patienten mit einem Deauville Score von 3, die mit 6 Zyklen BEACOPPesk behandelt wurden, erreichten dennoch sehr gute Resultate. Die progressionsfreie Zeit lag nach 3 Jahren bei 95,9% und das Gesamtüberleben bei sogar 99%. Das PFS für die Gruppe mit einem Deauville Score von 1 und 2, lag bei 92,2% und das OS bei 97,6%. Der Unterschied zwischen den Gruppen war somit nicht signifikant (vergleiche Abbildung 16). Die Werte für die PET-2 positiven Patienten mit Deauville Score  $\geq 4$  lagen etwas geringer, bei 87,6% und 96,8%, waren aber dennoch sehr gut (Borchmann, Haverkamp, et al., 2017; Kobe et al., 2018). Erst wenn die Deauville Scores 1-3 zusammen in einer Gruppe betrachtet und mit dem Deauville Score  $\geq 4$  verglichen wurden, lies sich ein Nachteil im Sinne des PFS für die Gruppe mit Deauville Score  $\geq 4$  feststellen (siehe Abbildung 16).



*Abbildung 16: PFS in Abhängigkeit vom Deauville Score*

Quelle: (Kobe et al., 2018)

In der HD18 Gesamtstudie fiel auf, dass bei 70% der Patienten mit einem großen Mediastinaltumor eine PET-2 Positivität nachweisbar war, während bei Patienten ohne großem Mediastinaltumor lediglich 30% PET-2 negativ waren. Ebenso verhielt es sich mit der extranodalen Beteiligung. So hatten 63% der PET-2 positiven Patienten diesen Risikofaktor und nur 37% der PET-2 negativen. Bei den anderen beiden Risikofaktoren, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und Befall von  $\geq 3$  Lymphknotenarealen, war das Verhältnis ungefähr gleich und schien deswegen keinen wesentlichen Einfluss auf das FDG-PET-2 Ergebnis zu haben (vergleiche Tabelle 23).

*Tabelle 23: Zusammenhang des Deauville Scores (DS) nach 2 Zyklen BEACOPPesk mit den initialen Patientencharakteristika, HD18*

			<b>PET-</b>	<b>PET+</b>	
		<b>N</b>	<b>DS1-2</b>	<b>DS 3</b>	<b>DS 4</b>
<b>Age</b>	<b>18-44</b>	1535	50%	25%	25%
	<b>45-60</b>	410	60%	20%	20%
<b>Sex</b>	<b>Female</b>	761	49%	26%	25%
	<b>male</b>	1184	53%	23%	24%
<b>Large mediastinal mass</b>	<b>no</b>	1383	61%	20%	19%
	<b>yes</b>	561	30%	35%	36%
<b>Extranodal involvement</b>	<b>no</b>	1566	55%	24%	21%
	<b>yes</b>	379	37%	27%	36%
<b>≥3 nodal areas</b>	<b>no</b>	265	40%	28%	32%
	<b>yes</b>	1680	54%	24%	23%
<b>High erythrocyte rate</b>	<b>no</b>	703	60%	22%	18%
	<b>yes</b>	1239	47%	25%	28%
<b>IPS</b>	<b>0-2</b>	1207	55%	24%	21%
	<b>3-7</b>	731	46%	25%	30%

Quelle: eigene Darstellung

Unter den UKE Patienten wird das Verhältnis vom PET Status und dem Risikofaktor großer Mediastinaltumor sogar noch deutlicher. Ausschließlich PET-2 positive Patienten waren von einem großen mediastinalen Tumor betroffen. Unter den PET-2 negativen hatte keiner einen großen Mediastinalbefund (siehe Tabelle 24). Bei der extranodalen Beteiligung lag der Anteil bei 55,5% (PET-2 negativ) und 44,4% (PET-2 positiv). Somit konnten die Daten vom UKE diese These stützen. Es zeigte sich allerdings, dass die UKE PET-2 positiven Patienten um etwa zwei Drittel häufiger eine erhöhte Blutsenkungskurve als Risikofaktor hatten, als die PET-2 negativen Patienten. Der Risikofaktor „Befall von drei oder mehr Lymphknotenarealen“ verteilte sich wie in der HD18 Studie gleichmäßig auf beide PET-2 Gruppen. (siehe Tabelle 24).



Tabelle 24: Verteilung der UKE Patientencharakteristika in Abhängigkeit des PET-2 Status

			<b>PET-</b>	<b>PET+</b>
		<b>N</b>	<b>DS1-2</b>	<b>DS 3-4</b>
<b>Age</b>	<b>18-44</b>	22	50%	50%
	<b>45-60</b>	5	40%	60%
<b>Sex</b>	<b>Female</b>	11	27,3%	72,7%
	<b>male</b>	16	68,8%	31,2%
<b>Large mediastinal mass</b>	<b>no</b>	19	73,7%	26,3%
	<b>yes</b>	8	0%	100%
<b>Extranodal involvement</b>	<b>no</b>	18	55,6%	44,4%
	<b>yes</b>	9	44,4%	55,6%
<b>≥3 nodal areas</b>	<b>no</b>	3	66,7%	33,3%
	<b>yes</b>	24	50%	50%
<b>High erythrocyte rate</b>	<b>no</b>	13	69,2%	30,8%
	<b>yes</b>	14	35,7%	64,3%

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 25 zeigt zu jedem Risikofaktor, die absolute Zahl und den prozentuellen Anteil der UKE Patienten, in Abhängigkeit vom PET-Status, die für die Erstellung von Tabelle 24 verwendet wurde. Die Tabelle 24 beschreibt die Patientencharakteristika zum jeweiligen PET-2 Status.

**Tabelle 25: Einteilung der UKE Patienten hinsichtlich der Risikofaktoren und PET Status**

<b>PET2Result * large mediastinal mass Kreuztabelle</b>						
		large mediastinal mass		Gesamt		
		no	yes			
PET2Result	negativ	Anzahl	14	0	14	
		% innerhalb von PET2Result	100,0%	0,0%	100,0%	
	positiv	Anzahl	5	8	13	
		% innerhalb von PET2Result	38,5%	61,5%	100,0%	
Gesamt		Anzahl	19	8	27	
		% innerhalb von PET2Result	70,4%	29,6%	100,0%	

<b>PET2Result * extranodal involvement Kreuztabelle</b>						
		extranodal involvement		Gesamt		
		no	yes			
PET2Result	negativ	Anzahl	10	4	14	
		% innerhalb von PET2Result	71,4%	28,6%	100,0%	
	positiv	Anzahl	8	5	13	
		% innerhalb von PET2Result	61,5%	38,5%	100,0%	
Gesamt		Anzahl	18	9	27	
		% innerhalb von PET2Result	66,7%	33,3%	100,0%	

<b>PET2Result * high erythrocyte sedimentation rate Kreuztabelle</b>						
		high erythrocyte sedimentation rate		Gesamt		
		no	yes			
PET2Result	negativ	Anzahl	9	5	14	
		% innerhalb von PET2Result	64,3%	35,7%	100,0%	
	positiv	Anzahl	4	9	13	
		% innerhalb von PET2Result	30,8%	69,2%	100,0%	
Gesamt		Anzahl	13	14	27	
		% innerhalb von PET2Result	48,1%	51,9%	100,0%	

<b>PET2Result * ≥3 lymph node areas involved Kreuztabelle</b>						
		≥3 lymph node areas involved		Gesamt		
		no	yes			
PET2Result	negativ	Anzahl	2	12	14	
		% innerhalb von PET2Result	14,3%	85,7%	100,0%	
	positiv	Anzahl	1	12	13	
		% innerhalb von PET2Result	7,7%	92,3%	100,0%	
Gesamt		Anzahl	3	24	27	
		% innerhalb von PET2Result	11,1%	88,9%	100,0%	

Quelle: eigene Darstellung

Im UKE betrug das OS nach 30 Monaten, beim Vorliegen eines großen mediastinalen Tumors und bei einer erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit, etwa 90% (vergleiche Abbildung 17). Ohne diese Risikofaktoren wurden Werte von etwa 97% und 100% erreicht. Beim Vorhandensein nur eines der anderen beiden Risikofaktoren, extranodaler Befall oder  $\geq 3$  betroffene Lymphknotenareale, erzielte das OS etwas bessere Werte mit 94% und 100% (vergleiche Abbildung 17). Unter den UKE Patienten war nicht zu erkennen, dass im Gesamtüberleben ein signifikanter Nachteil durch das Vorhandensein eines Risikofaktors bestand. Deswegen scheint die Differenzierung der Risikofaktoren nur eine prognostische Bedeutung für das PET-2 Ergebnis und daraus folgend die weitere Therapie zu haben.

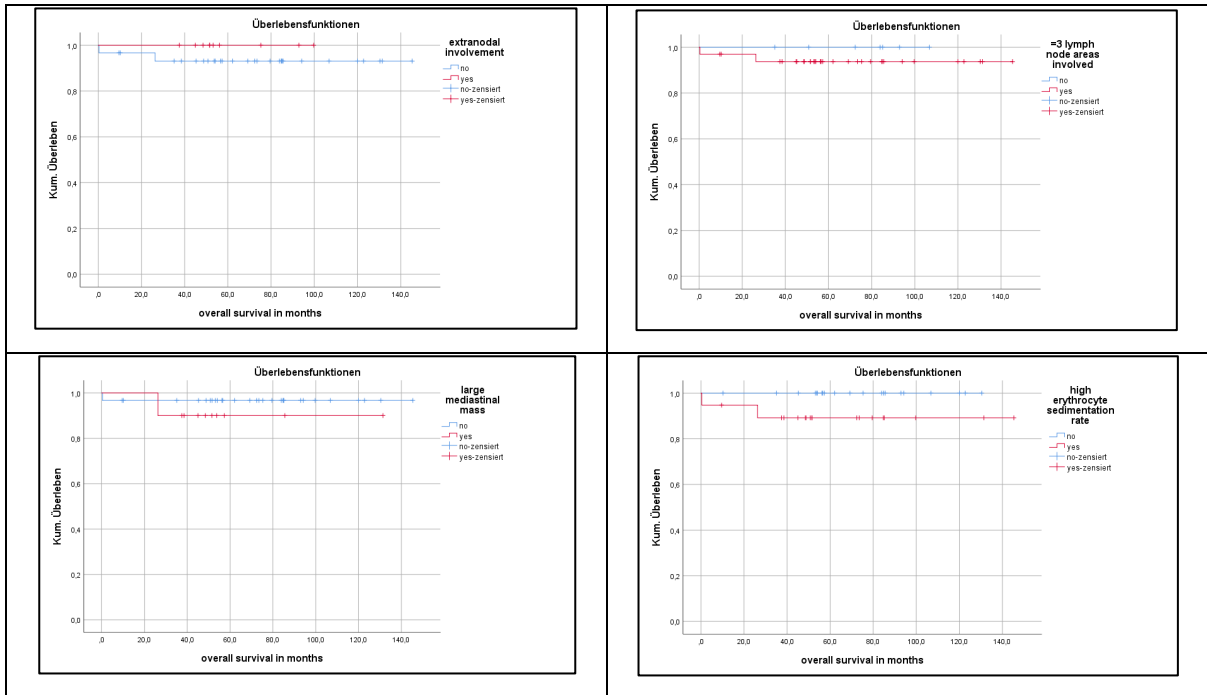


Abbildung 17: OS in Abhängigkeit der Risikofaktoren nach Kaplan-Meier, UKE Patienten

Quelle: eigene Darstellung

In der weiteren Analyse wird untersucht, ob die Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren sich auf das PFS und OS auswirken. Risikofaktor 0 oder 1 hatten 18 Patienten, 2 Risikofaktoren 13 Patienten und von 3 bis 4 Risikofaktoren waren 9 Patienten betroffen. Nach etwa 17 Monaten erreichte das PFS 85,7% und das OS 100% für die Gruppe mit 0 oder 1 Risikofaktor. Für den gleichen Zeitraum reduzierte sich das PFS und OS für die Patienten mit 2 Risikofaktoren auf 92,3%. Für die Gruppe mit 3 bis 4 Risikofaktoren lag das PFS und OS niedriger, nämlich bei 88,9% für den selben Beobachtungszeitraum (vergleiche Abbildung 18, Abbildung 19). Ein kleiner Vorteil für die Gesamtprognose ergab sich je weniger Risikofaktoren vorhanden waren, auch wenn er statistisch wegen der kleinen Fallzahl nicht signifikant war.

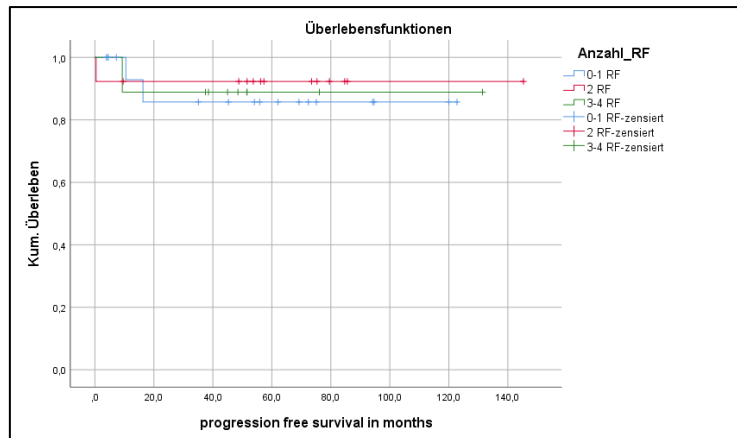


Abbildung 18: PFS in Abhängigkeit der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren nach Kaplan-Meier

Quelle: eigene Darstellung

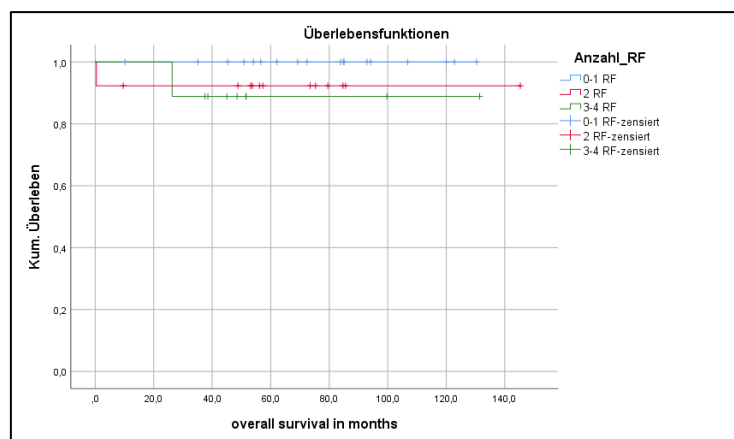
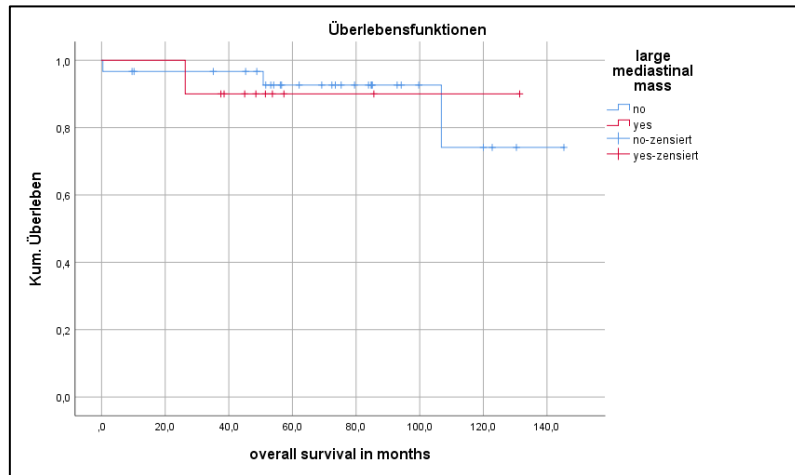


Abbildung 19: OS in Abhängigkeit der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren nach Kaplan-Meier

Quelle: eigene Darstellung

Es wurde untersucht, ob der Risikofaktor „großer Mediastinaltumor“, der vor allem für eine PET-2 Positivität steht, eine schlechtere Überlebensprognose darstellt (siehe Abbildung 20). Werden die Kaplan-Meier-Kurven, mit denen aus Abbildung 12 verglichen, in der die Gesamtgruppe betrachtet wird, so lässt sich kaum ein Unterschied erkennen. Es kann also davon ausgegangen werden, dass der PET Status lediglich von Bedeutung für die weitere Therapie und deren Intensität ist. Durch die zusätzliche Therapie lässt sich der Risikofaktor der PET-2 Positivität ausgleichen.

Zu beachten ist wieder die geringe Anzahl der Teilnehmer für diese Auswertung und die daraus folgende fehlende Signifikanz.



*Abbildung 20: OS bei PET2+ Status mit/ ohne großem Mediastinaltumor nach Kaplan-Meier (UKE Patienten)*

Quelle: eigene Darstellung

Um einen Risikofaktor herauszuarbeiten, der tatsächlich für das PFS und OS signifikant ist, ist die Errechnung von p-Werten hilfreich. Aufgrund der geringen UKE Patientenanzahl, lässt sich keine multivariate Analyse zu den Risikofaktoren durchführen. Deshalb wird hier für die Risikofaktoren die multivariate Analyse der HD18 Gesamtstudie gezeigt (siehe Tabelle 26).

**Tabelle 26: Multivariate Cox-Regressionsanalyse des PFS und OS für Patienten mit 6 Zyklen BEACOPPesk (HD18)**

	<b>PFS</b>		<b>OS</b>	
	hazard ratio (95% CI)	p-Wert	hazard ratio (95%CI)	p-Wert
Großer Mediastinaltumor Ja (vs. nein)	0.6% (0.3-1.1)	.08	0.2 (0.1-1.0)	.05
Extranodale Beteiligung Ja (vs. nein)	0.8 (0.4-1.5)	.05	0.5 (0.1-2.1)	.3
IPS Ja (vs. nein)	1.2 (0.7-2.1)	.04	0.8 (0.3-2.2)	.7
Deauville Score Ja (vs. nein)	2.4 (1.4-4.1)	.002	3.2 (1.3-8.4)	.02

Quelle: in Anlehnung an (Kobe et al., 2018)

Die Risikofaktoren großer Mediastinaltumor, extranodale Beteiligung und IPS zeigten keine Signifikanz. Lediglich der Deauville Score war hinsichtlich PFS und OS signifikant (siehe Tabelle 26).

### 3.2 Internationale Studien im Vergleich

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Hamburger Patienten und der deutschen Studiengruppe im internationalen Licht betrachtet.

Die Deutsche Hodgkin Studiengruppe definierte als Folge aus den Erkenntnissen der HD15 Publikation „6 Zyklen BEACOPPesk gefolgt von Strahlentherapie nur für Patienten mit PET/CT-positiven Resttumor über 2,5cm“ als neuen Standard in der Behandlung des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms (Engert et al., 2012; Onkologie, 2022).

Weltweit werden allerdings bis heute verschiedene Behandlungsschemata angewendet. Vor allem in den USA und England ist das Kombinationsregime ABVD am weitesten verbreitet. Das ABVD Regime wurde Mitte der 1970er Jahre zur Therapie der fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin Lymphoms eingeführt (Bonadonna et al., 1975). Für das ABVD-Schema spricht eine vermutlich geringere Toxizität und eine einfachere Durchführbarkeit. Maßgebend für den Therapiestandard der Amerikaner war eine große multizentrische Studie, die 1992 publiziert wurde und an der 361 Patienten teilgenommen haben. In dieser Studie wurden drei Therapieschemata für die Behandlung der fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin Lymphoms verglichen. Die eine Gruppe bekam 6 bis 8 Zyklen MOPP, was bisher als Therapiestandard in den USA galt, die andere Gruppe bekam MOPP im Wechsel mit ABVD mit insgesamt 12 Zyklen und die dritte Gruppe bekam ABVD allein für 6-8 Zyklen. Bei den Patienten, bei denen die Chemotherapie nicht ansprach oder die einen Rückfall erlitten, wechselten sie in die jeweils andere Behandlungsgruppe. Das 5-Jahres Gesamtüberleben lag bei 66% für MOPP, 73% für ABVD und 75% für MOPP- ABVD. Es zeigte sich, dass das ABVD-Regime dem MOPP-Schema überlegen und weniger myelotoxisch war. Das MOPP-ABVD Schema war zwar genauso effektiv wie das ABVD-Schema, allerdings sprach die längere Therapiedauer von circa 12 Monaten und eine höhere Toxizitätsrate gegen das alternierende MOPP-ABVD Modell (Canellos et al., 1992).

Fortan gab es zahlreiche Studien, die das BEACOPP-Regime mit dem ABVD-Regime miteinander verglichen. Einige Studien stellten BEACOPP und ABVD direkt gegenüber und die Patienten erhielten von Beginn durchgängig ein Chemotherapie Regime. In anderen Studien erhielten alle Patienten zuerst ein einheitliches Regime,

meist ABVD, und die Randomisierung erfolgte später entsprechend dem PET-2 Ergebnis. Die meisten Studien zu dem Thema befassten sich zusätzlich mit der Frage, inwieweit das PET-2 Ergebnis eine prognostische Bedeutung hat.

In einer englischen randomisierten Phase III Studie, der RATHL (response-adjusted Therapy for advanced Hodgkin Lymphoma) Studie, wurde der Stellenwert der PET/CT abhängigen Therapie zur Dosisreduzierung geprüft. An der RATHL Studie nahmen 1200 Patienten teil, wo ein Stadium IIB bis IV und Stadium IIA mit Risikofaktoren vorlag. Die Patienten wurden vom Anglia Cancer Network zwischen 2008 bis 2012 rekrutiert. In dieser Studie wurde nach zwei Zyklen ABVD ein PET/CT durchgeführt. Der PET/CT Befund entschied über den weiteren Therapieverlauf. Hier standen sich BEACOPP und ABVD nicht direkt gegenüber, da die initiale Therapie für alle Teilnehmer einheitlich mit ABVD startete und anschließend mit verschiedenen Regimen weitertherapiert wurde. Lag ein PET/CT positives Ergebnis vor, was einem Deauville score von 4 und 5 entsprach, so erhielten diese Patienten vier weitere Zyklen BEACOPPesk oder sechs Zyklen BEACOPP-14. Bei einem PET/CT negativen Ergebnis, wurden die Patienten mit entweder 4 Zyklen ABVD oder 4 Zyklen AVD weiterbehandelt. Als PET/CT positiv galten Befunde über Leberniveau. Radiotherapie war in dieser Studie nicht obligat. Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren auf alle Studienteilnehmer im Stadium III und IV bis 60 Jahre betrachtet, lag bei 79,8%. Vergleicht man diesen Wert mit dem 5- Jahres PFS von BEACOPP als Primärtherapie, so fällt dieser mit knapp 90% signifikant besser aus (Engert et al., 2012; Onkologie, 2022). Das vergleichbare 3- Jahres PFS der PET/CT positiven Patienten lag bei 63,9% und bei den PET/CT negativen Patienten bei 82,1% für die ABVD- und AVD-Gruppe. Zu beobachten war, dass Hochrisikopatienten mit einem IPS 3+ eher einen PET-2 positiven Befund hatten und die Rezidivraten trotz Therapieintensivierung mit BEACOPPesk/ BEACOPP-14 höher lagen. Nach nur 3 Jahren lag die Rezidivquote bei 32,5% (Russell et al., 2021).

In einer englischen, retrospektiven Studie wurden real-world behandelte Patienten, mit entweder ABVD oder BEACOPPesk therapiert und mit den Daten aus der RATHL Studie verglichen. Für diese Studie wurden Patientendaten zwischen 2004 bis 2014 aus acht Krebszentren der ACN einbezogen, die nicht bereits Teil einer Studie waren. In der Studie wurden Patienten im Alter von 16 bis 59 im Stadium IIB bis IV und IIA mit Risikofaktoren eingeschlossen. Die PFS- und OS-Werte wurden mit den Daten



aus einem RATHL Studienupdate nach 5 Jahren verglichen. Auffällig war, dass unter den real-world Patienten wesentlich häufiger Stadium IV und ein höheres Risikoscore (IPS 3) vorkamen. In der RATHL Studie war im Gegensatz zu den real-world Patienten mit nur 44 Betroffenen, Stadium II überrepräsentiert. Für alle 221 real-world Patienten lag das 5-Jahres PFS bei 82,5% und das OS bei 93,9%. Für die Patienten aus der RATHL Studie wurden ähnlich Werte mit 81,4% und 95,2% erreicht. Ein Zwischen PET/CT wurde nicht standardmäßig durchgeführt. Bei den 177 real-world Patienten, die für die initiale Therapie ABVD bekamen, lag das 5-Jahres PFS bei 79,2% und das OS bei 92,9%. Obwohl der Anteil der Hochrisikopatienten bei den BEACOPPesK real-world Patienten deutlich höher lag, nämlich bei 75% im Vergleich zu RATHL mit nur 33%, lag das PFS im gleichen Bereich mit 95,5% und war sogar 16% höher als bei den kumulierten real-world Patienten. Das OS lag nur leicht oberhalb der Vergleichswerte und war somit nicht statistisch signifikant (Russell et al., 2021). Es zeigte sich auch, dass die real-world Patienten aus der Gruppe BEACOPPesK mit einem IPS 3+ einen signifikanten Vorteil in Bezug auf die 5-Jahres PFS- und OS-Dauer hatten, im Vergleich zur real-world ABVD-Gruppe mit IPS 3+. Die Werte lagen für BEACOPPesK bei 97% (PFS) und 100% (OS) und für ABVD bei 71,9% (PFS) und 84,5% (OS) (Russell et al., 2021).

Eine weitere, aber deutlich kleinere Studie, die der Bedeutung des interims FDG-PET nachging, gab es von der US Southwest Oncology Group (S0816). An der Studie nahmen zwischen 2009 bis 2012 358 Patienten teil. Im Vergleich zu der RATHL Studie, wurden hier lediglich Patienten im Stadium III und IV aufgenommen. Alle Patienten erhielten initial zwei Zyklen ABVD. Anschließend wurden interims PET positive Patienten mit sechs Zyklen BEACOPPesK weiterbehandelt. Im Unterschied dazu erhielten in der RATHL Studie die meisten Patienten vier Zyklen BEACOPPesK zur Dosisintensivierung. PET negative Patienten wurden mit weiteren vier Zyklen ABVD behandelt. Wie aus den Kaplan-Meier Kurven in Abbildung 21 zu entnehmen, lag das angenommene Gesamtüberleben nach 2 Jahren bei 98% und das PFS bei 79%. Für PET2-positive Patienten lag der 2-Jahres PFS bei 64% und für die PET2-negativen bei 82% (siehe Abbildung 22) (Press et al., 2016). Die Toxizität war in der BEACOPPesK Gruppe wieder höher als beim ABVD Arm. Insgesamt erreichte das 5-Jahres PFS in dieser Studie 74% und war dem OS Ergebnis aus der RATHL Studie

unterlegen. Dies lässt sich eventuell auf die unterschiedlichen Einschlusskriterien zurückführen (Russell et al., 2021; Stephens et al., 2019).

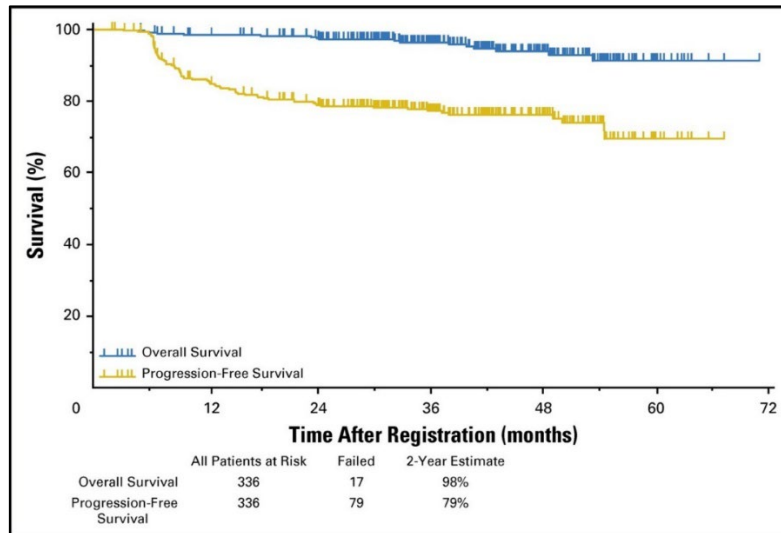


Abbildung 21: PFS, OS für 336 Patienten mit Hodgkin Lymphom unabhängig vom zwischen PET (S0816 Studie)

Quelle: (Press et al., 2016) S. 2023

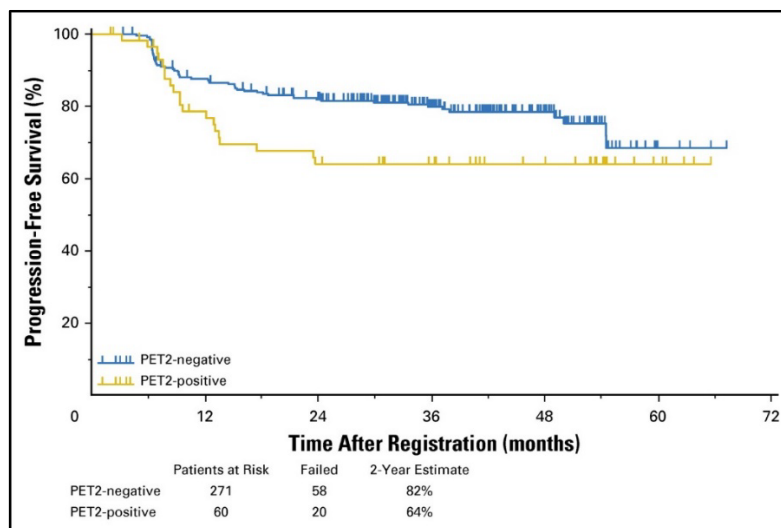


Abbildung 22: PFS von 331 auswertbaren Patienten mit Hodgkin Lymphom nach PET2 Status (S0816 Studie)

Quelle: (Press et al., 2016) S.2024

Eine sehr ähnliche Studie, in die aber deutlich mehr Patienten eingeschlossen worden waren, kam auf vergleichbare Ergebnisse. Hier wurden PET-2 negative Patienten nochmals in zwei Gruppen eingeteilt und erhielten ab dem dritten Zyklus entweder weiterhin ABVD oder AVD. Die PET-2 positiven Patienten bekamen BEACOPPesk oder BEACOPP-14. Von den 184 Patienten mit einem PET-2 positiven Ergebnis lag die 3-Jahres progressionsfreie Zeit bei 67,5% und das Gesamtüberleben bei 87,8% (vergleiche Abbildung 23 C, D). Es zeigte sich keinen signifikanten Unterschied zwischen BEACOPPesk und BEACOPP-14 im Hinblick auf das Langzeitüberleben und die Toxizität. Bei den UKE Patienten lag der OS nach 3 Jahren bei 88,9% (8x BEACOPPesk) und bei 100% (8x BEACOPP-14). Unter den 937 PET-2 negativen Patienten fielen das 3-Jahres PFS und OS nahezu gleich aus. Es wurden Werte von circa 85% für das PFS und 97% für das OS erreicht (vergleiche Abbildung 23 A, B). Im Vergleich dazu erreichte das PFS nach 36 Monaten in der Gesamtstudie 82,6%. Die Analyse ergab zudem keine auffälligen Unterschiede im PFS innerhalb der ABVD/AVD Gruppe in Bezug auf das Alter, das Geschlecht, die Anwesenheit eines Bulktumors, dem Tumorstadium, dem PET Ergebnis und dem Prognose Score (Johnson et al., 2016).

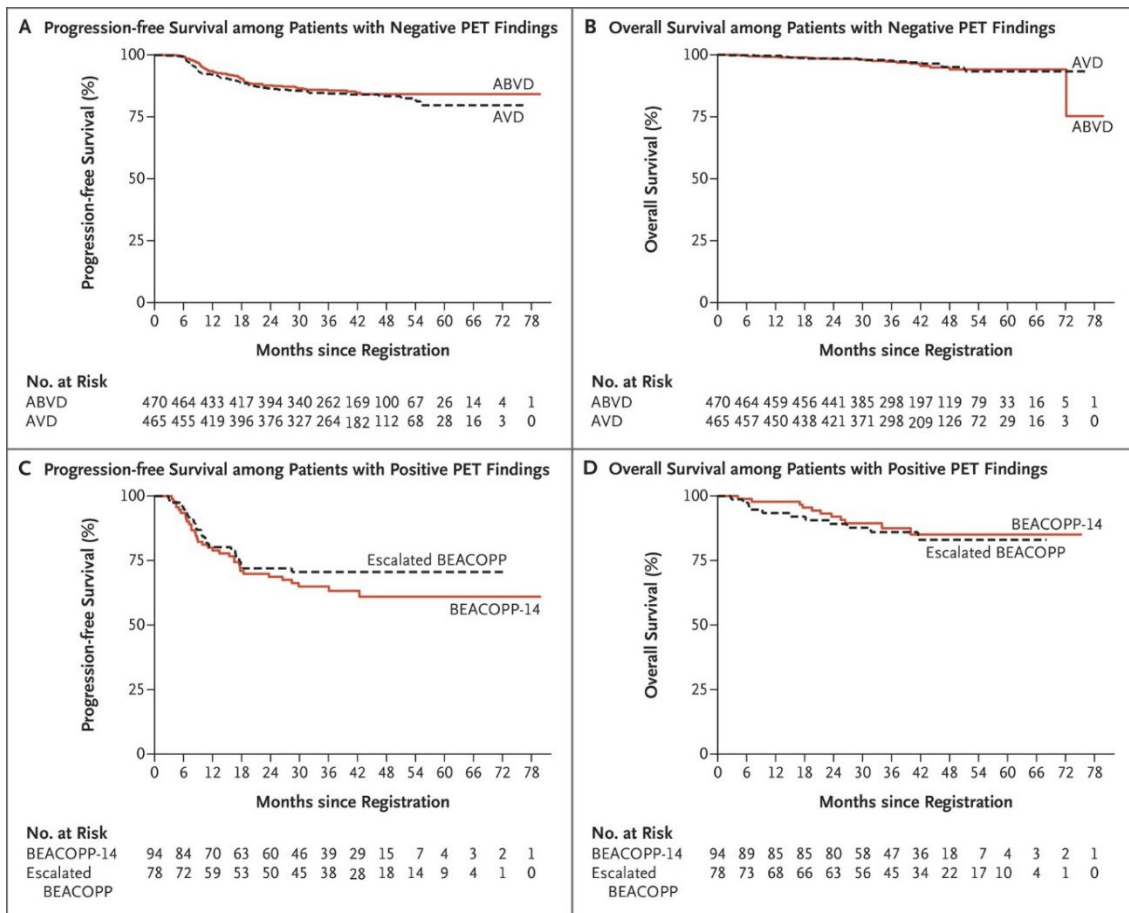


Abbildung 23: PFS (Panel A) und OS (Panel B) von randomisierten Patienten mit negativen PET nach 2 Zyklen ABVD, PFS (Panel C) und OS (Panel D) von randomisierten Patienten mit positiven PET nach 2 Zyklen ABVD

Quelle: (Johnson et al., 2016) S.2426

Eine kleinere italienische Studie von der Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) mit 331 Patienten, verglich das ABVD-Schema, mit entweder 6 oder 8 Zyklen als Standard gegen 8 Zyklen BEACOPP (4x BEACOPPesk+ 4x BEACOPPbasis) als experimentellen Arm. Geeignete Patienten hatten ein Hodgkin Lymphom im klinischen Stadium IIB, III oder IV. Hier zeigte sich, dass die FFP unter BEACOPP mit 85% nach 7 Jahren deutlich höher lag als bei ABVD mit nur 73%. Auch im Gesamtüberleben in einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 61 Monaten schnitt BEACOPP besser ab mit 89% vs. 84%. Trotz dieser recht eindeutigen Resultate, die für das BEACOPP Schema sprechen, wurde ABVD als Therapiestandard empfohlen. Gerechtfertigt wurde dies mit einer geringeren Toxizitätsrate für ABVD und einer nicht statistisch signifikanten Aussagekraft, aufgrund der zu geringen Fallzahlen

(Onkologie, 2022; Viviani et al., 2011). Auch hier lag, ebenso wie in der RATHL Studie, die Gesamtüberlebenszeit circa 10% unter dem Wert, der in der HD15 Studie mit 6 Zyklen BEACOPPesk erreicht worden ist (Engert et al., 2012).

Die EORTC Studie (IG20012), in die weitaus mehr Patienten aufgenommen worden waren und 2012 veröffentlicht wurde, zeigt die gleiche Tendenz hinsichtlich des Gesamtüberlebens der beiden Therapieschemata im direkten Vergleich. Hier erhielten Patienten, ähnlich wie in der IIL- Studie, entweder 8 Zyklen ABVD oder 4 Zyklen BEACOPPesk gefolgt von 4 Zyklen BEACOPPbasis ohne Radiotherapie. Das mediane Alter betrug 35 Jahre, darunter waren 75% Männer. Etwa drei Viertel der Gesamtgruppe hatten ein Stadium IV und bei über 80% lag ein B-Symptom vor. Der Unterschied im progressionsfreien Überleben bei den Hochrisikopatienten mit IPS 3 und Stadium III und IV lag nach 4 Jahren bei 84% für BEACOPPesk und 69,4% für ABVD. Das Gesamtüberleben kam auf 90,3% und 86,7% (Carde et al., 2016). Die Autoren wollten sich aufgrund der zu kurzen Nachbeobachtungszeit und des erhöhten Risikos von sekundären Neoplasien in der BEACOPP Gruppe nicht auf eine Therapieempfehlung festlegen, obwohl bereits nach 4 Jahren eine deutliche Überlegenheit für das BEACOPP 4+4 Schema sprach. Wohingegen sich in diesem Beobachtungszeitraum die Zahl der Sekundärneoplasien nicht signifikant voneinander unterschieden. Die Rate an Sekundärtumoren lag nach vier Jahren nämlich bei 3,4% für ABVD und 4,7% für BEACOPP und war somit nicht signifikant ( $p=0,584$ ) (Onkologie, 2022).

Eine andere Phase III Studie, die Lysa H34, verglich ABVD und BEACOPP an niedrig-Risiko Patienten mit einem IPS Score unter 3. Eine Gruppe bekam wie in den zwei oben ausgeführten Studien, 8 Zyklen ABVD und die Andere erhielt 4 Zyklen BEACOPPesk gefolgt von 4 Zyklen BEACOPPbasis. Das 5-Jahres PFS für BEACOPP lag hier mit 18% Unterschied wieder deutlich höher als für ABVD (93% vs. 75%). Auch im Hinblick auf das Gesamtüberleben war BEACOPP mit 99%, ABVD mit 92% überlegen (vergleiche Abbildung 24). So stellte sich heraus, dass selbst bei niedrig-Risiko Patienten eine intensivere Chemotherapie zu besseren Langzeitergebnissen führte. Die Rezidivrate war für ABVD deutlich höher und zeigte keinerlei Vorteil für dieses Therapieschema (Mounier et al., 2014; Onkologie, 2022).

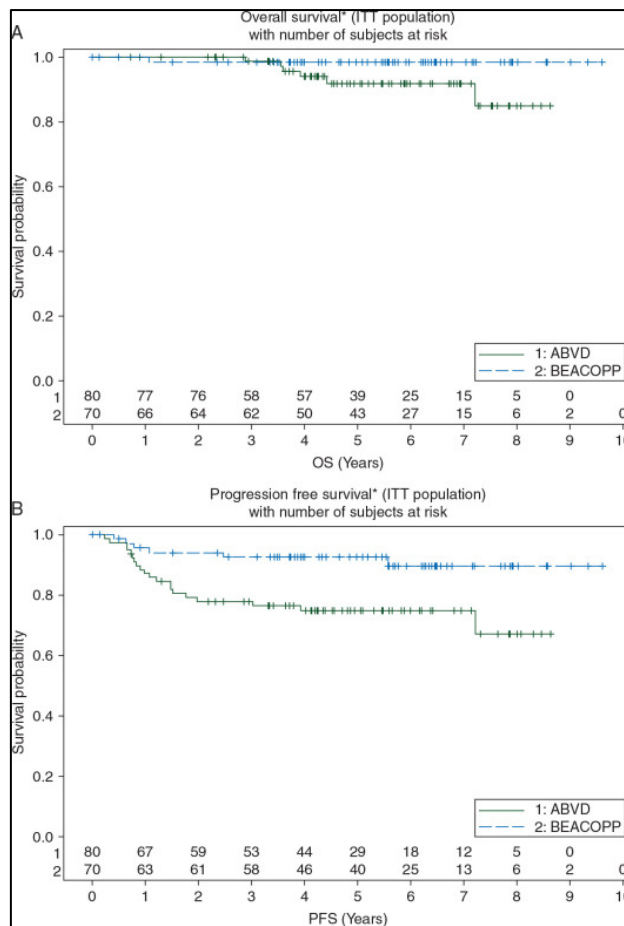


Abbildung 24: OS und PFS ABVD vs. BEACOPP (Lysa H34) nach Kaplan-Meier

Quelle: (Mounier et al., 2014) S. 1626

Die "Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi/ Fondazione Italiana Linfomi HD 0607 trial" schloss 782 Patienten mit Stadium IIB bis IV in ihre Studie ein. Es nahmen Patienten im Alter von 14-60 Jahren teil und das mediane Alter betrug 31 Jahre. Alle Patienten erhielten zunächst 2 Zyklen ABVD mit darauffolgendem PET-Scan. PET-2 negative Patienten, mit Deauville Score 1-3, erhielten weitere 4 Zyklen ABVD und PET-2 positive Patienten bekamen 4 Zyklen BEACOPPesk gefolgt von 4 Zyklen BEACOPPbasis mit oder ohne Rituximab. Die Zugabe von Rituximab zeigte wie in der HD18 Studie keinen Vorteil für das PFS und OS. In dieser Studie lagen die Werte für die PET-2 positiven Patienten nach 3 Jahren bei 60% (PFS) und 89% (OS). Die entsprechenden Ergebnisse für die PET-2 negativen Patienten, die etwa 81% der Teilnehmer ausmachten, waren 87% für das PFS und 99% für das OS (Spinner & Advani, 2018).

Die HD2000 Studie verglich drei verschiedene Schemata gegeneinander. Eine Studienkohorte bekam 6 Zyklen ABVD, die andere 4 Zyklen BEACOPPesk gefolgt von 2 Zyklen BEACOPPbasis und eine weitere Gruppe bekam 6 Zyklen von COPP-EBV-CAD (cyclophosphamide, lomustine, vindesine, melphalan, prednisone, epidoxorubicin, vincristine, procarbazine, vinblastine, bleomycin; CEC). Das 10-Jahres PFS für ABVD und BEACOPP lag jeweils bei 69% und 75%. Das Gesamtüberleben war nahezu identisch mit 85% und 84% (vergleiche Abbildung 25) (Merli et al., 2016). Allerdings gab es einen Unterschied zwischen der ABVD Gruppe und der BEACOPP/ CEC Gruppe in Bezug auf die Entwicklung von Sekundärneoplasien. Nach 10 Jahren entwickelten 0,9%, 6,6% und 6% eine Zweitneoplasie nach Behandlung mit ABDVD, BEACOPP und CEC. Der Unterschied in der Entwicklung von Zweitmalignomen zwischen BEACOPP und CEC im Vergleich zu ABVD war signifikant höher (Merli et al., 2016).

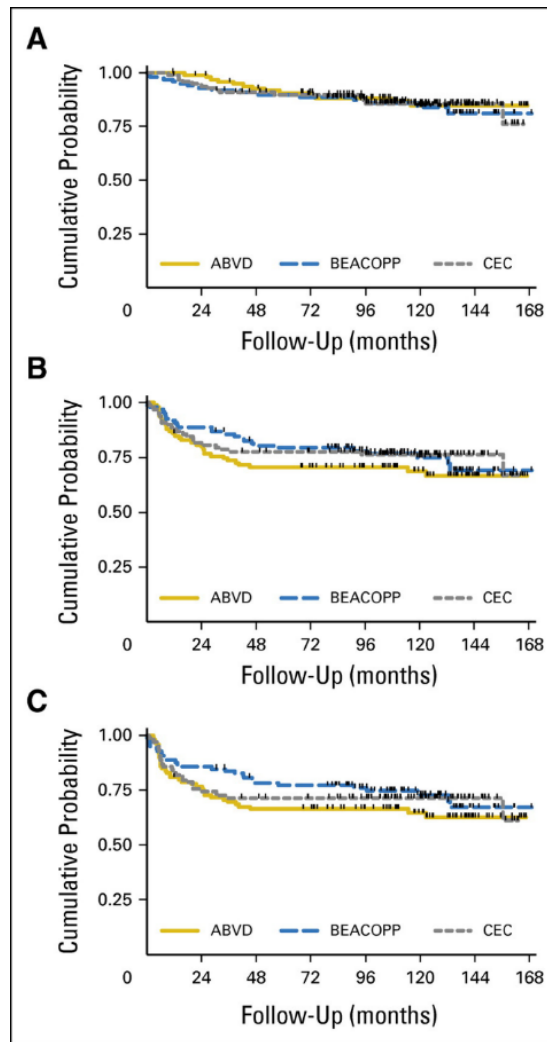


Abbildung 25: (A) OS (B) PSF (C) FFS nach Behandlung mit ABVD, BEACOPP und CEC

Quelle: (Merli et al., 2016) S.1178

In einer Metaanalyse aus vier randomisierten Studien mit 1227 Patienten, standen ABVD und BEACOPPesk wieder im direkten Vergleich. Die Patienten erhielten die initiale Therapie entweder mit ABVD oder BEACOPP. Das mediane Alter betrug 32 Jahre und Männer waren mit knapp zwei Drittel häufiger vertreten. Bei 86,9% der Patienten lag ein Stadium III oder IV vor und 65,9% hatten ein IPS  $\geq 3$ . Nach 7 Jahren lag das PFS 10% höher zugunsten von BEACOPPesk im Vergleich zu ABVD (71,1% vs. 81,1%) (André et al., 2020). Die OS-Zeiten unterschieden sich klinisch nicht signifikant voneinander und erreichten nach 7 Jahren 87,7% (BEACOPPesk.) und 84,3% (ABVD) (vergleiche Abbildung 26). Es stellte sich heraus, dass ABVD Patienten eher an den Folgen des Hodgkin Lymphoms selbst starben und 61,3% der Todesfälle



in dieser Gruppe ausmachten. Patienten, die mit dem ABVD Schema behandelt wurden, erlitten ebenso häufiger einen Rückfall oder eine Progression der Krankheit, was zu einer Intensivierung der Behandlung führte. Die Patienten unter dem BEACOPP Regime erlitten häufiger Sekundärneoplasien wie akute myeloische Leukämie (AML) oder Myelodysplastische Syndrome (MDS) (André et al., 2020). Je weniger Zyklen BEACOPP die Patienten erhielten, desto niedriger war das Risiko, eine sekundäre AML/MDS zu entwickeln. Bei mindestens 4 Zyklen lag das Risiko bei 1.7%, bei unter 4 Zyklen bei 0.7% und bei keinen Zyklen bei nur noch 0.3%,  $p < .0001$  (Eichenauer et al., 2014). In dieser gepoolten Studie lag die Inzidenz bei 2,2% für AML/MDS und damit etwas höher als in den Studien der GHSG. In den Studien HD9, HD12 und HD15 lag die TRM Rate bei insgesamt 1,9% (Onkologie, 2022).

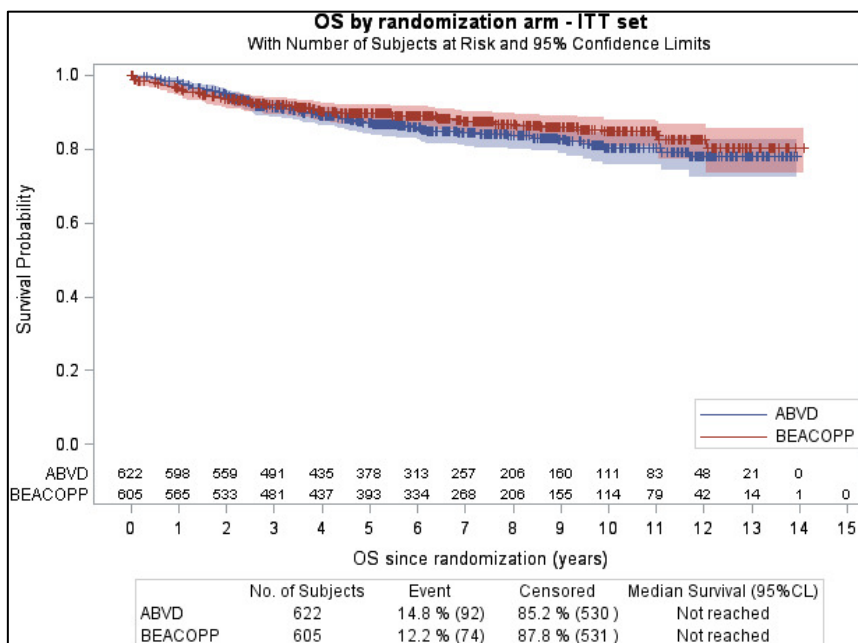
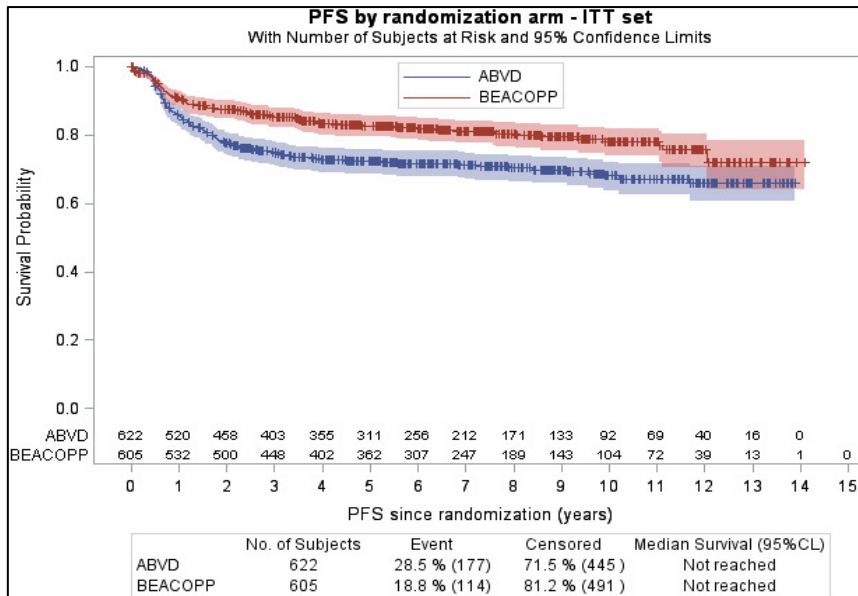


Abbildung 26: PFS/ OS für ABVD vs. BEACOPP nach Kaplan-Meier (gepoolte Analyse aus 4 randomisierten Studien)

Quelle: (André et al., 2020) S.6570 und S 6572

## 4 Diskussion

Bereits in der S3 Leitlinie der Onkologie zum Thema Hodgkin Lymphom wurde eine Unterlegenheit des ABVD-Schemas ausgesprochen (Onkologie, 2022). Begründet wurde dies mit der Analyse der hier bereits ausgeführten Studien, die BEACOPP und ABVD direkt miteinander vergleichen und sich eine deutliche klinische Überlegenheit für das BEACOPP Regime darstellt. Zudem wurden die meisten Studien mit insgesamt 8 Zyklen BEACOPPesk durchgeführt. Gegen dieses Therapieschema sprach eine erhöhte Toxizität und die Gefahr von Sekundärneoplasien. Seit dem Report von Engert et al. werden 8 Zyklen BEACOPP nicht mehr empfohlen und 6 Zyklen BEACOPP gelten als Standard. Dafür sprechen vielversprechende OS Zeiten und eine noch geringe Toxizität zu dem vorherigen Goldstandard. Das 5-Jahres OS lag für 6 Zyklen BEACOPPesk bei sehr guten 95,3%. Die Überlegung durch eine zeitintensivere Therapie, wie das BEACOPP-14 Schema, das OS nochmals zu verbessern führte zu keinem Erfolg. Sowohl in der Gesamtstudie als auch am UKE waren die Vorteile nicht eindeutig beim BEACOPP-14 Regime und rechtfertigten nicht die für den Patienten beschwerlichere Therapie. Ebenso zeigten die Ergebnisse an der Uniklinik Hamburg so wie auch in der Gesamtstudie, dass eine Zugabe von Medikation, wie das Rituximab, das Gesamtüberleben nicht verbessern. In beiden Analysen lag das OS nach 3 Jahren etwa 2% unter dem OS ohne Zusatzmedikation.

Durch das Verfahren des FDG-PET können das PFS und OS nochmals optimiert werden. Wird im PET-2 Befund eine metabolische Remission festgestellt, so kann frühzeitig in die Therapie eingegriffen und eine Dosisreduzierung auf sogar nur 4 Zyklen BEACOPPesk durchgeführt werden. Die Chance auf Sekundärneoplasien oder TRM wird dadurch zusätzlich für den Patienten gesenkt und spricht umso mehr für die PET-2 gerichtete BEACOPPesk Therapie. Zudem zeigte sich ein deutlicher Vorteil im Sinne der PFS, wenn hoch Risiko Patienten von Beginn an mit BEACOPPesk therapiert werden. Leider gibt es bis heute keine Studie die 6 Zyklen ABVD gegen 6 Zyklen BEACOPPesk direkt vergleicht, aber die vielen Studienvergleiche zu den beiden Regimen in ihren verschiedenen Variationen, zeigen fast durchgängig einen Vorteil für die initiale Therapie mit BEACOPPesk (Russell et al., 2021). In den Studien von HD0607, RATHL oder SWOG0816 war ABVD als initiales Regime vorgesehen. Hier stellte sich beim OS und PFS eine deutliche Unterlegenheit dar im Vergleich zu den Studien mit BEACOPPesk gleich zu Beginn

der Therapie. Die 3-Jahres PFS von den PET-2 positiven Patienten lagen 26-33% unter dem Wert aus der HD18 Studie (siehe Tabelle 27). Auch das Gesamtüberleben lag in den aufgeführten Studien knapp 10% niedriger. Zudem bringt die Therapie mit BEACOPPesk direkt zu Beginn der Behandlung auch einen großen Vorteil für PET-2 negative Patienten. Die PFS-Zeiten lagen teilweise 5-10% über den Werten mit ABVD (siehe Tabelle 27). Am UKE wurden vergleichbar gute Überlebensraten erzielt, die den Ergebnissen aus der HD18 Studie sehr ähnlich sind. Es kann davon ausgegangen werden, dass der Therapiestandard dem nationalen Vergleich ebenbürtig ist und den internationalen Standards überlegen ist. Leider ist hervorzuheben, dass der Datensatz für diese Arbeit nur auf einer kleinen Patientenzahl basiert und daher keine signifikanten Schlussfolgerungen gezogen werden können.

*Tabelle 27: PFS und OS der jeweiligen Studien in Abhängigkeit vom PET2 Status*

	<b>Upfront Regime</b>	<b>PET2+ PFS</b>	<b>PET2+ OS</b>	<b>PET2- PFS</b>	<b>PET2- OS</b>
<b>RATHL (IPS III-IV)</b>	ABVD	63,5% (3 Jahre)	88% (3 Jahre)	85% (3 Jahre)	97% (3 Jahre)
<b>SWOG 0816</b>	ABVD	66% (5 Jahre)	86% (5 Jahre)	82% (2 Jahre)	-
<b>HD0607</b>	ABVD	60% (3 Jahre)	89% (3 Jahre)	87% (3 Jahre)	99% (3 Jahre)
<b>HD18</b>	BEACOPPesk	92,5% (3 Jahre) 90% (5 Jahre)	97% (3 Jahre) 96% (5 Jahre)	93,5% (3 Jahre) 92% (5 Jahre)	97% (3 Jahre) 97,7% (5 Jahre)
<b>UKE</b>	BEACOPPesk	100% (5 Jahre)	100% (5 Jahre)	91,7% (5 Jahre)	100% (5 Jahre)

Quelle: eigene Darstellung

In Tabelle 28 sind die zuvor ausgeführten Studien tabellarisch zusammengefasst, in denen BEACOPPesk und ABVD initial in der Behandlung des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms an den Patienten vergeben wurden. So bekommen wir eine Übersicht über die PFS- und OS-Ergebnisse der beiden Regime, die in den jeweiligen Studien erreicht wurden. Es stehen sich entweder 6 oder 8 Zyklen ABVD gegen 4 Zyklen BEACOPPesk gefolgt von 4 oder 2 Zyklen BEACOPPbasis gegenüber. Bei der progressionsfreien Zeit lagen die PFS-Werte für das ABVD-Schema mindestens 10% unter den Werten für BEACOPPesk. Beim Gesamtüberleben lag der Vorteil wieder eindeutig beim BEACOPPesk.

Tabelle 28: 5-Jahres PFS und OS ABVD und BEACOPPesk im direkten Vergleich:

	<b>5-Jahres PFS BEACOPPesk</b>	<b>5-Jahres OS BEACOPPesk</b>	<b>5-Jahres PFS ABVD</b>	<b>5-Jahres OS ABVD</b>
<b>LYSA</b>	93%	99%	75%	92%
<b>Real-world</b>	82,5%	93,9%	79,2%	92,9%
<b>HD2000</b>	81%	92%	68%	84%
<b>IIL (Viviani et al)</b>	85% (7-Jahres PFS)	89%	73% (7-Jahres PFS)	84%
<b>EORTC (IG20012)</b>	84% (4-Jahres PFS)	90,3% (4-Jahres OS)	69,4%(4-Jahres PFS)	86,7% (4-Jahres OS)
<b>HD15 (6xBEACOPPesk)</b>	91%	95,3%	-	-
<b>UKE (Gesamtgruppe)</b>	89%	94,9%	-	-
<b>Gepoolte Analyse (André et al)</b>	81,1% (7-Jahres PFS)	87,7% (7-Jahres OS)	71,1%(7-Jahres PFS)	84,3% (7-Jahres OS)
<b>HD18 (6/8xBEACOPPesk)</b>	90,8%	95,4%	-	-

Quelle: eigene Darstellung

In dieser Analyse zeigt sich deutlich, dass das BEACOPPesk dem ABVD-Regime überlegen ist und dass durch die PET-2 gestützte Therapie das Risiko an TRM nochmals gesenkt werden kann. Ein OS von 97,7% nach 5 Jahren für PET-2 negative Patienten ist ein hervorragendes Ergebnis und stützt die Evidenz für das BEACOPPesk Regime. Die UKE Daten zeigen, dass sie mit den sehr guten nationalen Behandlungsniveau mithalten können. Auch gegenüber den Behandlungsergebnissen anderer Länder, in denen BEACOPPesk als Therapieschema eingesetzt wurde, schneidet die Therapie im UKE am oberen Ende der Vergleichsstudien ab.

Im folgenden Abschnitt wird abschließend auf die Risikofaktoren und Einflussfaktoren eingegangen, die Auswirkungen auf das PFS und OS haben könnten.

Die Frage, ob vordefinierte Risikofaktoren einen Einfluss auf das PFS und OS haben, gingen Borchman et al. in ihrer Endauswertung ebenso nach. Wie in dieser Arbeit, stellte sich heraus, dass PET-2 positive Patienten deutlich häufiger von einem mediastinalen Tumor betroffen waren als PET-2 negative Patienten. Dieser Risikofaktor war allerdings in der Gesamtstudie nicht mit einem ungünstigeren PFS

und OS verbunden und schien sich durch eine angepasste Therapie auszugleichen. Am UKE lag das OS im Vergleich dazu nach 30 Monaten um 7% höher ohne diesen Risikofaktor. Hier konnte nicht eindeutig gezeigt werden, dass der PET-2 Status keinen Einfluss hat bezogen auf das Gesamtüberleben.

Bereits Wongso et al. zeigte eine Korrelation zwischen dem steigendem TRM im zunehmenden Alter. Die UKE Analyse ergab ein ähnliches Ergebnis in diesem Zusammenhang. Die unter 40-Jährigen hatten nach 26 Monaten ein OS von 96%. Somit lag der Wert etwa 9% über dem OS der über 40-Jährigen. Infolgedessen stellt sich das Alter als wesentlicher Einflussfaktor für das PFS und OS in der Therapie des Morbus Hodgkins dar.

Die PET-2 Positivität als selbstdefinierter Risikofaktor, zeigte unter den UKE Daten keinen signifikanten Einfluss auf das PFS. Es stellte sich sogar ein geringer Vorteil für PET-2 positive Patienten im Sinne der PFS dar.

Die Anzahl der vordefinierten und vorhandenen Risikofaktoren (großer Mediastinaltumor, hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit, extranodaler Befall, Befall von 3 oder mehr Lymphknotenareale) schien in dieser Analyse der UKE Patientendaten nur einen kleinen, allerdings nicht signifikanten, Faktor für die Auswirkung auf das PFS und OS zu haben. Zu einem etwas günstigerem Ergebnis kam es je weniger Risikofaktoren vorhanden waren.

Ein Deauville Score von 4 zeigte in der Arbeit von Borchman et al. ein signifikantes schlechteres Ergebnis bezogen auf das OS und kann somit als Risikofaktor definiert werden. Leider konnte dies in dieser Arbeit nicht analysiert werden, da hierfür die äquivalenten Daten nicht gesammelt wurden.

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel der Arbeit war es, die Therapieergebnisse der im UKE behandelten Patienten mit Morbus Hodgkin in fortgeschrittenen Stadien mit denen der nationalen (HD15 und HD18) und internationalen Studien zu vergleichen.

Die UKE Patienten zeigten vergleichbare Therapieerfolge wie in den HD15 und HD18 Studien. Die erzielten 5-Jahres PFS- und OS-Werte waren nahezu identisch zu den Studien der GHSG und im internationalen Vergleich überlegen. Nur die Ergebnisse der LYSA Therapiestudie waren vorteilhafter, dies ließ sich relativ einfach auf die Einschlusskriterien zurückführen, da nur Patienten mit einem IPS unter 3 eingeschlossen wurden. Zudem ist zu beachten, dass in den internationalen Studien für das ABVD-Regime eher Patienten mit einem niedrigen IPS eingebunden wurden. Hier war der Vorteil des BEACOPP Regimes trotzdem noch deutlicher. Es stellte sich heraus, dass die meisten Früh Todesfälle (TRM) kurz nach dem 1. Zyklus zu beobachten waren. Dementsprechend empfiehlt die GHSG die stationäre Aufnahme für den 1. Zyklus von BEACOPPesk. Als häufigste therapieassoziierte Todesursache gilt die Neutropenie. Durch die stationäre Aufnahme zu Beginn der Behandlung, kann direkt auf akut eintretende Nebenwirkungen und Notfälle reagiert werden. Dadurch konnte die Zahl der TRM nochmals eingedämmt werden.

Zudem erwies sich die PET gesteuerte Therapie als wesentlicher Vorteil in der Behandlung der fortgeschrittenen Stadien des Hodgkin Lymphoms. Bei PET negativen Patienten konnte die Anzahl der Zyklen reduziert werden, was in einer Reduktion der Toxizität münden sollte. Insgesamt stellt sich das BEACOPPesk Schema aktuell als Standardregime dar.

Die zukünftige Forschung zur Therapie des Morbus Hodgkin geht in zwei Richtungen. Erstens werden neue biologische Substanzen eingesetzt wie zum Beispiel Brentuximab oder PDL1/ PD1 Antikörper. Zweitens soll die Toxizität der Chemotherapie durch Dosisreduktionen minimiert werden. Die Hoffnung besteht darin, dass gut verträgliche Biologicals einen großen Teil der Chemotherapie ersetzen können. In der noch laufenden HD21 Studie der GHSG wird Brentuximab im Therapieschema eingesetzt. Brentuximab ist ein Toxin gekoppelter CD30 Antikörper. In dieser randomisierten Phase III Studie wird der aktuelle Standard mit 4-6 Zyklen

BEACOPPesk mit dem Wirkstoff Brentuximab vedotin, als BrECADD-Schema, einer Variation des BEACOPP Schemas, verglichen.

Ein weiterer Therapieansatz ist die Verwendung von PD-L1/ PD1 Antikörpern. Diese führen zu einer Immunstimulierung und wurden bereits in Rezidiven erfolgreich eingesetzt.

Das Ziel der aktuellen Forschung ist bei deutlich reduzierter Toxizität die hohen Heilungsraten beizubehalten.



## 6 Summary

The aim of this work was to compare the therapy results of patients with advanced stages of Hodgkin's disease treated at the UKE with those of national (HD15 and HD18) and international studies. The UKE patients showed comparable treatment success as in the HD15 and HD18 studies. The 5-year PFS and OS values achieved were almost identical to the GHSG studies and superior in international comparison. Only the results of the LYSA therapy trial were more favorable; this could be relatively easily attributed to the inclusion criteria, as only patients with an IPS below 3 were included. In addition, it should be noted that the international trials for the ABVD regimen tended to include patients with a low IPS. Nevertheless, the advantage of the BEACOPP regimen was even more evident. It was found that most treatment related mortalities (TRM) occurred shortly after the 1st cycle. Accordingly, the GHSG recommends inpatient admission for the 1st cycle of BEACOPPesk. Neutropenia is considered the most common therapy-associated cause of death. Due to the inpatient admission at the beginning of the treatment, it is possible to react directly to acute side effects and emergencies. As a result, the number of TRMs could be further reduced.

In addition, PET-guided therapy proved to be a significant advantage in the treatment of advanced stages of Hodgkin lymphoma. In PET negative patients, the number of cycles could be reduced, which should result in a reduction of toxicity. Overall, BEACOPPesk currently represents a standard regimen.

Future research on Hodgkin's disease therapy is going in two directions. First, new biologics will be used such as Brentuximab or PDL1/ PD1 antibodies. Second, the toxicity of chemotherapy will be reduced by dose reductions. The hope is that well-tolerated biologicals can replace a large part of chemotherapy. In the GHSG's HD21 trial, which is still ongoing, brentuximab is used in the treatment regimen. Brentuximab is a toxin coupled CD30 antibody. In this randomized phase III trial, the current standard of care of 4-6 cycles of BEACOPPesk is being compared to brentuximab vedotin, as the BrECADD regimen, a variation of the BEACOPP regimen.

Another therapeutic approach is the use of PD-L1/ PD1 antibodies. These lead to immune stimulation and have been used successfully in relapses.

The goal of current research is to maintain high cure rates with significantly reduced toxicity.

## Abkürzungsverzeichnis

ABVD	Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine und Dacarbazine
AML	akute myeloische Leukämie
AVD	Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaft e.V.
BEACOPP	Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine und Prednisone
BEACOPPesk	eskaliert
CEC	Cyclophosphamide, Lomustine, Vindesine, Melphalan, Prednisone, Epidoxirubicin, Vincristine, Procarbazine, Vinblastine, Bleomycin (COPP-EBV-CAD)
CMV	Cytomegalovirus
COPP	Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone
CT	Computertomographie
DS	Deauville Score
EBV	Epstein-Barr-Virus
EF-RT	Extended-field Radiotherapie
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EuroNet-PHL	EuroNet Pediatric Hodgkin's Lymphoma Group
FDG	Fluordesoxyglucose
FFP	Freedom from First Progression
FFS	Failure-free survival
GHSG	German Hodgkin Study Group
GPOH-HD	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie die Hodgkin-Disease Studiengruppe
HR	Hazard ratio

HRS-Zelle	Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen
IF-RT	Involved-field Radiotherapie
IIL	Intergruppo Italiano Linfomi
IPS	Internationaler prognostischer Score für Hodgkin Lymphom
MBP	Mediastinaler Blutpool
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MOPP	Mechlorethamine, Vincristine, Prednisone und Procarbazine
OEPA-COPDAC	Doxorubicin-Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Dacarbazin
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD1	Programmed cell death protein 1
PET	Positronen-Emissions- Tomographie
PFS	Progressionsfreie Gesamtüberleben (progression-free survival)
PVAG	Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabin
RATHL	Response-Adjusted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma
RF	Risikofaktor
SWOG	Southwest Oncology Group
TRM	Treatment related mortality
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf

## Literaturverzeichnis

- A.C. Feiler, H. H. A. M. (2008). *Lymphatisches System: Vol. 4. Auflage* (W. Böcker, H. Denk, Ph. U Heitz, & H. Moch (Eds.)). Pathologie.
- Adams, H. J. A., Kwee, T. C., de Keizer, B., Fijnheer, R., de Klerk, J. M. H., Littooi, A. S., & Nievelstein, R. A. J. (2014). Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 25(5), 921–927.
- Advani, R., Hong, F., Fisher, R. I., Bartlett, N. L., Robinson, S., Gascoyne, R. D., Wagner, H., Stiff, P. J., Cheson, B. D., Stewart, D. A., Gordon, L. I., Kahl, B., Friedberg, J. W., Blum, K. A., Habermann, T. M., Tuscano, J., Hoppe, R., & Horning, S. J. (2010). Randomized Phase III Trial Comparing ABVD + Radiotherapy and the Stanford V Regimen In Patients with Stage I/II Bulky Mediastinal Hodgkin Lymphoma: A Subset Analysis of the US Intergroup Trial E2496. *Blood*, 116(21), 416.
- Aggarwal, P., & Limaiem, F. (2021). Reed Sternberg Cells. *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition*, 113–115.
- André, M. P. E., Carde, P., Viviani, S., Bellei, M., Fortpied, C., Hutchings, M., Gianni, A. M., Brice, P., Casasnovas, O., Gobbi, P. G., Zinzani, P. L., Dupuis, J., Iannitto, E., Rambaldi, A., Brière, J., Clément-Filliatre, L., Heczko, M., Valagussa, P., Douxfils, J., ... Mounier, N. (2020). Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials. *Cancer Medicine*, 9(18), 6565–6575.
- Ansell, S. M. (2015). Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(11), 1574–1583.
- Balova, V., Rüffer, J. U., Haverkamp, H., Pfistner, B., Müller-Hermelink, H. K., Dühmke, E., Worst, P., Wilhelmy, M., Naumann, R., Hentrich, M., Eich, H. T., Josting, A., Löffler, M., Diehl, V., & Engert, A. (2005). A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-

ABVD (study HD9elderly). *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 16(1), 124–131.

Behringer, K., Goergen, H., Hitz, F., Zijlstra, J. M., Greil, R., Markova, J., Sasse, S., Fuchs, M., Topp, M. S., Soekler, M., Mathas, S., Meissner, J., Wilhelm, M., Koch, P., Lindemann, H. W., Schalk, E., Semrau, R., Kriz, J., Vieler, T., ... 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. *The Lancet*, 385(9976), 1418–1427.

BFM-Studienzentrale. (2018). *Hodgkin-Lymphom* (1,6; p. 29). AWMF online. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-012l-S1\\_Hodgkin\\_Lymphom\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-012l-S1_Hodgkin_Lymphom_2019-01.pdf)

Böll, B., Bredenfeld, H., Görgen, H., Halbsguth, T., Eich, H. T., Soekler, M., Markova, J., Keller, U., Graeven, U., Kremers, S., Geissler, M., Trenn, G., Fuchs, M., Von Tresckow, B., Eichenauer, D. A., 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), 6292–6298.

Böll, B., Goergen, H., Behringer, K., Bröckelmann, P. J., Hitz, F., Kerkhoff, A., Greil, R., Von Tresckow, B., Eichenauer, D. A., 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), 2189–2192.

Bonadonna, G., Zucali, R., Monfardini, S., Lena, M. DE, & Uslenchi, C. (1975). *COMBINATION CHEMOTHERAPY OF HODGKIN'S DISEASE WITH ADRIAMYCIN, BLEOMYCIN, VINBLASTINE, AND IMIDAZOLE CARBOXAMIDE VERSUS MOPP*. <https://doi.org/10.1002/1097-0142>

Borchmann, P., Goergen, H., Kobe, C., Lohri, A., Greil, R., Eichenauer, D. A., Zijlstra, J. M., Markova, J., Meissner, J., Feuring-Buske, M., Hüttmann, A., Dierlamm, J., Soekler, M., Beck, H. J., Willenbacher, W., Ludwig, W. D., Pabst, T., Topp, M. S., Hitz, F., ... 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. *The Lancet*, 390(10114), 2790–2802.

Borchmann, P., Haverkamp, H., Lohri, A., Mey, U., Kreissl, S., Greil, R., Markova, J., Feuring-Buske, M., Meissner, J., Dührsen, U., Ostermann, H., Keller, U., Maschmeyer, G., Kuhnert, G., Dietlein, M., Kobe, C., Eich, H., Baues, C., Stein, H., ... Engert, A. (2017). Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPPescalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. *The Lancet. Oncology*, 18(4), 454–463.

Bröckelmann, P. J., Eichenauer, D. A., Jakob, T., Follmann, M., Engert, A., & Skoetz, N. (2018). Clinical practice guideline: Hodgkin lymphoma in adults—diagnosis, treatment, and follow-up. *Deutsches Arzteblatt International*, 115(31–32), 535–540.

C. P. J. Adair, H. J. B. (1931). Experimental and clinical studies on the treatment of cancer by dichloroethylsulphide (mustard gas). *Annals of Surgery*, 93, 190.

C. Sternberg. (1898). Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. *Zeitschrift Für Heilkunde*, 19, 21.

Canellos, G. P., Anderson, J. R., Propert, K. J., Nissen, N., Cooper, M. R., Henderson, E. S., Green, M. R., Gottlieb, A., & Peterson, B. A. (1992). Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *The New England Journal of Medicine*, 327(21), 1478–1484.

Carde, P., Karrasch, M., Fortpied, C., Brice, P., Khaled, H., Casasnovas, O., Caillot, D., Gaillard, I., Bologna, S., Ferme, C., Lugtenburg, P. J., Morschhauser, F., Aurer, I., Coiffier, B., Meyer, R., Seftel, M., Wolf, M., Glimelius, B., Sureda, A., & Mounier, N. (2016). Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score  $\geq 3$ , High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(17), 2028–2036.

- Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., & Lister, T. A. (2014). Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*, *32*(27), 3059.
- D. M. Reed. (1902). On the pathological changes in Hodgkin's disease, with special reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hosp Rep.*, *10*, 133–196.
- Dawson, P. J. (2003). Whatever happened to Dorothy Reed? *Annals of Diagnostic Pathology*, *7*(3), 195–203. [https://doi.org/10.1016/S1092-9134\(03\)00020-0](https://doi.org/10.1016/S1092-9134(03)00020-0)
- Diagnose von Morbus Hodgkin | DKG*. Retrieved November 8, 2022, from <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/morbus-hodgkin/diagnose.html>
- Diehl, V. (2002). Therapie des Morbus Hodgkin: Erfahrungen der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe über vier Studiengenerationen. *Deutsches Ärzteblatt*, *99*(25), A1760-1768.
- Diehl, V., Kirchner, H., & Schaadt, M. et al. (1981). Hodgkin's disease: Establishment and characterization of four in vitro cell lines. *Cancer Research and Clinical Oncology*, *101*, 111–124.
- Eberle, F. C., Mani, H., & Jaffe, E. S. (2009). Histopathology of Hodgkin's lymphoma. *Cancer Journal*, *15*(2), 129–137.
- Eich, H. T., Diehl, V., Görgen, H., Pabst, T., Markova, J., Debus, J., Ho, A., Dörken, B., Rank, A., Grosu, A. L., Wiegel, T., Karstens, J. H., Greil, R., Willich, N., Schmidberger, H., Döhner, H., Borchmann, P., Müller-Hermelink, H. K., Müller, R. P., & Engert, A. (2010). Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the german hodgkin study group HD11 trial. *Journal of Clinical Oncology*, *28*(27), 4199–4206.
- Eichenauer, D. A., Thielen, I., Haverkamp, H., Franklin, J., Behringer, K., Halbsguth, T., Klimm, B., Diehl, V., Sasse, S., Rothe, A., Fuchs, M., Böll, B., Von Tresckow, B., Borchmann, P., & Engert, A. (2014). Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from



the German Hodgkin Study Group. *Blood*, 123(11), 1658–1664.

Engert, A., Goergen, H., Markova, J., Pabst, T., Meissner, J., Zijlstra, J. M., Král, Z., Eichenauer, D. A., Soekler, M., Greil, R., Kreissl, S., Scheuvens, R., Eich, H., Kobe, C., Dietlein, M., Stein, H., Fuchs, M., Diehl, V., & Borchmann, P. (2017). Reduced-Intensity Chemotherapy in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Results of the Open-Label, International, Randomised Phase 3 HD15 Trial by the German Hodgkin Study Group. *HemaSphere*, 1(1), 4.

Engert, A., Haverkamp, H., Kobe, C., Markova, J., Renner, C., Ho, A., Zijlstra, J., Král, Z., Fuchs, M., Hallek, M., Kanz, L., Döhner, H., Dörken, B., Engel, N., Topp, M., Klutmann, S., Amthauer, H., Bockisch, A., Kluge, R., ... Diehl, V. (2012). Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): A randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, 379(9828), 1791–1799.

Franklin, J., Eichenauer, D. A., Becker, I., Monsef, I., & Engert, A. (2017). Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival: individual participant data analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9(9).

*Geschichte - GHSG - German Hodgkin Study Group*. Retrieved February 22, 2023, from <https://www.ghsg.org/geschichte>

Gobbi, P. G., Levis, A., Chisesi, T., Brogna, C., Vitolo, U., Stelitano, C., Pavone, V., Cavanna, L., Santini, G., Merli, F., Liberati, M., Baldini, L., Deliliers, G. L., Angelucci, E., Bordonaro, R., & Federico, M. (2005). ABVD versus modified stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(36), 9198–9207.

Hasenclever, D., Diehl, V., Armitage, J. O., Assouline, D., Björkholm, M., Brusamolino, E., Canellos, G. P., Carde, P., Crowther, D., Cunningham, D., Eghbali, H., Ferm, C., Fisher, R. I., Glick, J. H., Glimelius, B., Gobbi, P. G., Holte, H., Horning, S. J.,

- Lister, T. A., ... Hudson, G. V. (1998). A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 339(21), 1506–1514.
- Hermann, S., & Kraywinkel, K. (2018). Fact sheet: epidemiology of Hodgkin's lymphoma in Germany. *Onkologe*, 24(4), 280–285.
- Histologie - GHSG - German Hodgkin Study Group*. (n.d.). Retrieved December 21, 2022, from <https://www.ghsg.org/histologie>
- Histologie - Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.* Retrieved July 20, 2022, from <https://lymphome.de/hodgkin-lymphom/histologie/>
- Hodgkin Lymphom — Onkopedia*. Retrieved July 28, 2022, from <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@guideline/html/index.html>
- Hodgkin Lymphome - Histologie - Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.* Retrieved December 14, 2022, from <https://lymphome.de/hodgkin-lymphom/histologie/>
- Hutchings, M., Mikhaeel, N. G., Fields, P. A., Nunan, T., & Timothy, A. R. (2005). Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 16(7), 1160–1168.
- Johnson, P., Federico, M., Kirkwood, A., Fosså, A., Berkahn, L., Carella, A., d'Amore, F., Enblad, G., Franceschetto, A., Fulham, M., Luminari, S., O'Doherty, M., Patrick, P., Roberts, T., Sidra, G., Stevens, L., Smith, P., Trotman, J., Viney, Z., ... Barrington, S. (2016). Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 374(25), 2419–2429.
- Jox, A., Wolf, J., & Diehl, V. (1998). Hodgkin disease: Recent advances. *Hematol Oncol*, 15, 165–171.
- Kinderkrebsregister, D., Strauch, K., Bremensdorfer, C., Hick, M., Basisdokumentation, C. T., Flamme, J., Heß, A., Weil, K., Langzeitnachbeobachtung, C. Z., Kaiser, M., Hehl, J., & Kaya, C. (2020). *Personal / Staff \* Wissenschaftliche Mitarbeiter\*innen Medizinische*

Kobe, C., Goergen, H., Baues, C., Kuhnert, G., Voltin, C. A., Zijlstra, J., Hoekstra, O., Mettler, J., Drzezga, A., Engert, A., Borchmann, P., & Dietlein, M. (2018). Outcome-based interpretation of early interim PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*, 132(21), 2273–2279.

Kobe, C., Goergen, H., Fuchs, M., Eich, H. T., Baues, C., Diehl, V., Kuhnert, G., Drzezga, A., Dietlein, M., Engert, A., & Borchmann, P. (2017). *Treatment Reduction in Patients with Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma and Negative Interim FDG-PET: Final Results of the International, Randomized, Phase 3 HD18 Trial by the German Hodgkin Study Group*. <http://www.uni-koeln.de/>

Krebs - Morbus Hodgkin. Retrieved July 20, 2022, from [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Morbus\\_Hodgkin/morbus\\_hodgkin\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Morbus_Hodgkin/morbus_hodgkin_node.html)

L. S. Goodman u. a. (1946). Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia. *JAMA*, 132, 126.

*Leitlinienprogramm Onkologie Hodgkin Lymphom Patientenleitlinie*. Retrieved December 15, 2022, from [www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

Mani, H., & Jaffe, E. (2009). HODGKIN LYMPHOMA: AN UPDATE ON ITS BIOLOGY WITH NEWER INSIGHTS INTO CLASSIFICATION. *Clinical Lymphoma & Myeloma*, 9(3), 206.

Merli, F., Luminari, S., Gobbi, P. G., Cascavilla, N., Mammi, C., Ilariucci, F., Stelitano, C., Musso, M., Baldini, L., Galimberti, S., Angrilli, F., Polimeno, G., Scalzulli, P. R., Ferrari, A., Marcheselli, L., & Federico, M. (2016). Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced hodgkin lymphoma: A study by fondazione Italiana Linfomi. *Journal of Clinical Oncology*, 34(11), 1175–1181.

*morbus\_hodgkin\_altersgruppen.png (1000×466)*. Retrieved December 14, 2022, from [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Grafiken/morbus\\_hodgkin\\_altersgruppen.png;jsessionid=C8F317A6180562B1FAAD679CFCF9A004.internet082](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Grafiken/morbus_hodgkin_altersgruppen.png;jsessionid=C8F317A6180562B1FAAD679CFCF9A004.internet082)

?\_\_blob=poster

*Morbus Hodgkin beim Erwachsenen: Stadieneinteilung.* Retrieved December 15, 2022, from <https://www.onkodin.de/e2/e28067/e28098/>

Mounier, N., Brice, P., Bologna, S., Briere, J., Gaillard, I., Heczko, M., Gabarre, J., Casasnovas, O., Jaubert, J., Colin, P., Delmer, A., Devidas, A., Bachy, E., Nicolas-Virelizier, E., Aoudjhane, A., Humbrecht, C., Andre, M., Carde, P., Divine, M., ... Pignon, J. M. (2014). ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles  $\geq$  4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 25(8), 1622–1628.

Onkologie (2022). S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom. *AWMF Online*, 3.1(018/029OL), 205. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/018-029OLI\\_S3\\_Hodgkin-Lymphom\\_Erwachsene\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2022-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-029OLI_S3_Hodgkin-Lymphom_Erwachsene_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2022-03.pdf)

P. Calabresi, B. A. C. (1992). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (8th Editio).

Press, O. W., Li, H., Schöder, H., Straus, D. J., Moskowitz, C. H., LeBlanc, M., Rimsza, L. M., Bartlett, N. L., Evens, A. M., Mitra, E. S., LaCasce, A. S., Sweetenham, J. W., Barr, P. M., Fanale, M. A., Knopp, M. V., Noy, A., Hsi, E. D., Cook, J. R., Lechowicz, M. J., ... Friedberg, J. W. (2016). US intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. *Journal of Clinical Oncology*, 34(17), 2020–2027.

Purz, S., Mauz-Körholz, C., Körholz, D., Hasenclever, D., Krausse, A., Sorge, I., Ruschke, K., Stiefel, M., Amthauer, H., Schober, O., Kranert, W. T., Weber, W. A., Haberkorn, U., Hundsdörfer, P., Ehlert, K., Becker, M., Roßler, J., Kulozik, A. E., Sabri, O., & Kluge, R. (2011). [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(26), 3523–3528.

Robert Koch-Institut. (2015). *Krebs in Deutschland | 2015/2016*. 12., 122.

- Russell, J., Collins, A., Fowler, A., Karanth, M., Saha, C., Docherty, S., Padayatty, J., Maw, K., Lentell, I., Cooke, L., Hodson, A., Shah, N., Sadullah, S., Grigoropoulos, N., Qian, W., Kirkwood, A. A., Uttenthal, B. J., Johnson, P., & Follows, G. A. (2021). Advanced Hodgkin lymphoma in the East of England: a 10-year comparative analysis of outcomes for real-world patients treated with ABVD or escalated-BEACOPP, aged less than 60 years, compared with 5-year extended follow-up from the RATHL trial. *Annals of Hematology*, *100*(4), 1049–1058.
- Shanbhag, S., & Ambinder, R. F. (2018). Hodgkin Lymphoma: a review and update on recent progress. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(2), 116.
- 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. *The Lancet. Oncology*, *14*(10), 943–952.
- Spaepen, K., & Mortelmans, L. (2001). Evaluation of treatment response in patients with lymphoma using [18F]FDG-PET: differences between non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine : Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR)*, *45*(3), 269–273.
- Spinner, M. A., & Advani, R. H. (2018). Risk-adapted therapy for advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Hematology: The American Society of Hematology Education Program*, *2018*(1), 200.
- Stadien & Risikofaktoren - GHSG - German Hodgkin Study Group*. Retrieved July 27, 2022, from <https://www.ghsg.org/stadien>
- Stephens, D. M., Li, H., Schoöder, H., Straus, D. J., Moskowitz, C. H., LeBlanc, M., Rimsza, L. M., Bartlett, N. L., Evens, A. M., LaCasce, A. S., Barr, P. M., Knopp, M. V., Hsi, E. D., Leonard, J. P., Kahl, B. S., Smith, S. M., & Friedberg, J. W. (2019). Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood*, *134*(15), 1238–1246.
- Symptome - GHSG - German Hodgkin Study Group*. Retrieved July 28, 2022, from <https://www.ghsg.org/symptome>

T. Hodgkin. (1832). *On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen* (Vol. 17). Medico-Chirurgical Transactions.

Therapieansprechen bei malignen Lymphomen – Semiautomatisches Quantifizierungsverfahren ergänzt die Deauville-Skala. (2014). *Der Nuklearmediziner*, 37(04), 200–200. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1369397>

V. T. DeVita Jr. u. a. (1970). Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Annals of Internal Medicine*, 73, 881.

Viviani, S., Zinzani, P. L., Rambaldi, A., Brusamolino, E., Levis, A., Bonfante, V., Vitolo, U., Pulsoni, A., Liberati, A. M., Specchia, G., Valagussa, P., Rossi, A., Zaja, F., Pogliani, E. M., Pregno, P., Gotti, M., Gallamini, A., Scalabrini, D. R., Bonadonna, G., & Gianni, A. M. (2011). ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *The New England Journal of Medicine*, 365(3), 203–212.

von Schweinitz, D., & Ure, B. (Eds.). (2018). *Kinderchirurgie*. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-53390-1>

Von Tresckow, B., Plütschow, A., Fuchs, M., Klimm, B., Markova, J., Lohri, A., Kral, Z., Greil, R., Topp, M. S., Meissner, J., Zijlstra, J. M., Soekler, M., Stein, H., Eich, H. T., Mueller, R. P., 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. *Journal of Clinical Oncology*, 30(9), 907–913.

Wongso, D., Fuchs, M., Plütschow, A., Klimm, B., Sasse, S., Hertenstein, B., Maschmeyer, G., Vieler, T., Dührsen, U., Lindemann, W., Aulitzky, W., Diehl, V., Borchmann, P., & Engert, A. (2013). Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the german hodgkin study group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(22), 2819–2824.

## Danksagung

An dieser Stelle gilt mein Dank Frau Professor Judith Dierlamm für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und ihrer hervorragenden Betreuung.

Ebenso möchte ich mich bei Ann-Kathrin Ozga für die Unterstützung bei meiner statistischen Auswertung bedanken.

Abschließend gilt ein besonderer Dank an meine Familie für die liebevolle Unterstützung.

# Curriculum Vitae

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen



## Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:.....