

**Aus der Abteilung für Onkologie und Hämatologie
der Medizinischen Klinik
des Universitätskrankenhauses Eppendorf, Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. Dieter K. Hossfeld**

**BEHANDLUNGSERGEBNISSE BEIM MORBUS HODGKIN
IN ABHÄNGIGKEIT VON PATIENTENMERKMALEN,
LYMPHOMEIGENSCHAFTEN UND BESONDERHEITEN DER THERAPIE**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Peter Kleinert

Hamburg

2000

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 9. November 2000

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. H.-P. Leichweiß

Referent: Prof. Dr. U. Dührsen

Koreferent: Prof. Dr. D. K. Hossfeld

INHALTSVERZEICHNIS	SEITE
1 EINLEITUNG	13
1.1 Historischer Überblick	13
1.2 Epidemiologie	14
1.3 Ätiologie und Pathogenese	14
1.4 Diagnosesicherung	16
1.5 Ziel der Arbeit	20
2 PATIENTEN UND METHODEN	21
2.1 Patienten	21
2.2 Definitionen	22
2.2.1 Stadieneinteilung nach Ann Arbor	22
2.2.2 Karnofsky-Index	22
2.2.3 Begleiterkrankungen	23
2.2.4 Risikofaktoren	24
2.2.5 Remissionskriterien	24
2.2.5.1 Komplette Remission (CR)	24
2.2.5.2 Partielle Remission (PR)	24
2.2.5.3 No change (NC)	24
2.2.5.4 Progrefß	24
2.3 Diagnose und Stadieneinteilung	25
2.4 Datenerhebung	25

2.5	Therapie	26
2.5.1	Einteilung in drei Intensitätsgruppen	26
2.5.2	Verwendete Chemotherapieschemata	28
2.5.2.1	COPP/ABVD-Schema	28
2.5.2.2	COPP/ABV/IMEP-Schema	29
2.5.2.3	ABVD-Schema	29
2.5.2.4	BEACOPP-II-Basisschema	30
2.5.2.5	BEACOPP-II-Gesteigert-Schema	30
2.5.3	Auflistung der applizierten Therapie mit Einteilung in drei Intensitätsgruppen	31
2.5.3.1	Normale Therapieintensität	31
2.5.3.2	Verminderte Therapieintensität	32
2.5.3.3	Gesteigerte Therapieintensität	33
2.6	Methode der statistischen Analyse	33
3	AUSWERTUNG	34
3.1	Charakterisierung der untersuchten Patientengruppe	34
3.1.1	Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand und soziale Verhältnisse	34
3.1.2	Begleiterkrankungen	38
3.1.2.1	Klinisch manifeste Begleiterkrankungen	38
3.1.2.2	Subklinische Begleiterkrankungen	42
3.2	Lymphomcharakteristika	42
3.2.1	Lymphomhistologie	42
3.2.2	Lymphomstadium	43
3.2.3	Symptomstatus	44

3.2.4	Tumorlokalisation	44
3.2.5	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit	44
3.2.6	Tumorgröße	45
3.2.7	Großer Mediastinaltumor	45
3.2.8	Anzahl der befallenen Lymphknotenareale ≥ 3	45
3.2.9	Nodale Lymphommanifestationen	47
3.2.9.1	Nodale Lymphommanifestationen in Abhängigkeit vom Alter	47
3.2.9.2	Nodale Lymphommanifestationen in Abhängigkeit vom Ann Arbor-Stadium	48
3.2.10	Extranodale Lymphommanifestationen in Abhängigkeit vom Alter und Ann Arbor-Stadium	50
3.3	Therapiecharakteristika	52
3.3.1	... in Bezug auf Alter und Stadium nach Ann Arbor	52
3.3.2	Therapieintensität	54
3.3.3	Verteilung der Patienten nach Altersgruppen	55
3.4	Therapieergebnisse	58
3.5	Therapie Nebenwirkungen	60
3.6	Relation von Patientencharakteristika, Lymphomcharakteristika und Therapieansprechen	61
3.6.1	... in Bezug auf die Rate kompletter Remissionen	61
3.6.2	... in Bezug auf das Gesamtüberleben allgemein	64
3.6.2.1	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter	64
3.6.2.2	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Performance Status	64

3.6.2.3	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von klinisch manifesten Begleiterkrankungen	65
3.6.2.4	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den sozialen Verhältnissen	65
3.6.2.5	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Ann Arbor-Stadium	66
3.6.2.6	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von B-Symptomen	66
3.6.2.7	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der BSG	67
3.6.2.8	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von nodalen oder extranodalen Lokalisationen	67
3.6.2.9	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl befallener Lymphknotenareale	68
3.6.2.10	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapieintensität	68
3.6.3	... in Bezug auf die Todesursachen	69
3.6.4	... in Bezug auf die Rezidivrate allgemein	70
3.6.4.1	Rezidivrate in Abhängigkeit vom Ann Arbor-Stadium	71
3.6.4.2	Rezidivrate in Abhängigkeit von nodaler und extranodaler Lokalisation	71
3.6.4.3	Rezidivrate in Abhängigkeit von der BSG	71
3.6.4.4	Rezidivrate in Abhängigkeit von Performance Status oder Begleiterkrankungen	71
3.6.4.5	Rezidivrate in Abhängigkeit von den sozialen Verhältnissen	71
3.6.4.6	Rezidivrate in Abhängigkeit von der Therapieintensität	72
3.6.4.7	Rezidivrate in Abhängigkeit von der Therapieart	72

3.6.4.8	Rezidivrate in Abhängigkeit von B-Symptomen	72
3.6.5	... in Bezug auf das tumorfreie Überleben (Remissionsdauer) allgemein	72
3.6.5.1	Tumorfreies Überleben (Remissionsdauer) in Abhängigkeit vom Alter	73
3.6.5.2	Tumorfreies Überleben (Remissionsdauer) in Abhängigkeit vom Performance Status	74
3.6.5.3	Tumorfreies Überleben (Remissionsdauer) in Abhängigkeit von klinisch manifesten Begleiterkrankungen	74
3.6.5.4	Tumorfreies Überleben (Remissionsdauer) in Abhängigkeit von den sozialen Verhältnissen	75
3.6.5.5	Tumorfreies Überleben (Remissionsdauer) in Abhängigkeit vom Ann Arbor-Stadium	75
3.6.5.6	Tumorfreies Überleben (Remissionsdauer) in Abhängigkeit von B-Symptomen	76
3.6.5.7	Tumorfreies Überleben (Remissionsdauer) in Abhängigkeit von nodaler und extranodaler Manifestation	76
3.6.5.8	Tumorfreies Überleben (Remissionsdauer) in Abhängigkeit von der BSG	77
3.6.5.9	Tumorfreies Überleben (Remissionsdauer) in Abhängigkeit von der Therapieintensität	77
3.6.5.10	Tumorfreies Überleben (Remissionsdauer) in Abhängigkeit von der Anzahl befallener Lymphknotenareale	78

4	DISKUSSION	93
4.1	Charakterisierung der untersuchten Patientengruppe	93
4.2	Therapie	94
4.3	Behandlungsergebnisse	99
5	ZUSAMMENFASSUNG	101
6	LITERATUR	105
7	DANKSAGUNG	114

VERZEICHNIS DER TABELLEN		SEITE
Tabelle 1	Stadieneinteilung nach Ann Arbor	22
Tabelle 2	Beurteilung des Allgemeinzustandes nach Karnofsky	23
Tabelle 3	Patientencharakteristika	37
Tabelle 4	Häufigkeiten der klinisch manifesten Begleiterkrankungen	40
Tabelle 5	Klinisch manifeste Begleiterkrankungen	41
Tabelle 6	Subklinische Begleiterkrankungen	42
Tabelle 7	Lymphomcharakteristika	46
Tabelle 8	Nodale Manifestationsorte in Abhängigkeit vom Alter	49
Tabelle 9	Nodale Manifestationsorte in Abhängigkeit vom Ann Arbor-Stadium	50
Tabelle 10	Extranodale Manifestationsorte in Bezug zum Alter	51
Tabelle 11	Extranodale Manifestationsorte in Bezug zum Ann Arbor-Stadium	52
Tabelle 12	Therapiecharakteristika in Bezug auf das Stadium nach Ann Arbor	53
Tabelle 13	Therapiecharakteristika in Bezug auf das Alter	54
Tabelle 14	Häufigkeit der verschiedenen Therapieintensitäten	57

Tabelle 15	Häufigkeit der verschiedenen Protokolle	57
Tabelle 16	Therapieergebnisse	58
Tabelle 17	Therapieergebnisse in Abhängigkeit vom Alter	59
Tabelle 18	Rate kompletter Remissionen in Bezug auf Patientencharakteristika, Lymphomcharakteristika und Therapieeigenschaften	79
Tabelle 19	Todesursachen	85
Tabelle 20	Rezidivrate in Bezug auf Patientencharakteristika, Lymphomcharakteristika und Therapieeigenschaften	86

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN		SEITE
Abbildung 1	Therapieergebnisse	59
Abbildung 2	Gesamtüberleben	80
Abbildung 3	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter	80
Abbildung 4	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Performance Status	81
Abbildung 5	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von klinisch manifesten Begleiterkrankungen	81
Abbildung 6	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den sozialen Verhältnissen	82
Abbildung 7	Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Ann Arbor-Stadium	82
Abbildung 8	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von B-Symptomen	83
Abbildung 9	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der BSG	83
Abbildung 10	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von nodalen oder extranodalen Lokalisationen	84
Abbildung 11	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl befallener Lymphknotenareale	84
Abbildung 12	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapieintensität	85

Abbildung 13	Tumorfrees Überleben	87
Abbildung 14	Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit vom Alter	87
Abbildung 15	Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit vom Performance Status	88
Abbildung 16	Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit von klinisch manifesten Begleiterkrankungen	88
Abbildung 17	Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit von den sozialen Verhältnissen	89
Abbildung 18	Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit vom Ann Arbor-Stadium	89
Abbildung 19	Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit von B-Symptomen	90
Abbildung 20	Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit von nodaler und extranodaler Lokalisation	90
Abbildung 21	Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit von der BSG	91
Abbildung 22	Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit von der Therapieintensität	91
Abbildung 23	Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl befallener Lymphknotenareale	92

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, DTIC
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
CS	Clinical Staging
DHSG	Deutsche Hodgkin-Lymphom-Studiengruppe
EF	Extended field
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-CSF	Granulozyten-Kolonien stimulierender Faktor
IF	Involved field
KG	Körpergewicht
IMEP	Ifosamid, Methotrexat, Etoposid, Prednison
MOPP	Mustargen, Vincristin, Procarbazin, Prednison

1 EINLEITUNG

1.1 HISTORISCHER ÜBERBLICK

Der Morbus Hodgkin ist eine bösartige Erkrankung, die im lymphatischen Gewebe entsteht und unbehandelt zum Tod führt [1, 2]. Sie wurde 1832 von dem Pathologen Thomas Hodgkin (* 1798 – † 1866) erstmals beschrieben [3, 4].

Die Diagnose des Morbus Hodgkin basiert auf dem histologischen Nachweis von wenigen (0,01 – 1 %) mononukleären Hodgkin-Zellen und binukleären Sternberg-Reed-Riesenzellen, die von einer Vielzahl von reaktiven Zellen, vorwiegend zusammengesetzt aus lymphatischen Zellen, umgeben sind [1, 4].

In erster Linie sind beim Morbus Hodgkin die lymphatischen Organe (Lymphknoten, Milz, Thymus und Appendix) betroffen. Ein Befall von extralymphatischen Organen kann durch unmittelbare Tumorerkrankung des benachbarten Gewebes eines erkrankten Lymphknotens oder, in fortgeschritteneren Stadien, auf hämatogenem Wege erfolgen [1, 4]. Die Histologie der Hodgkin'schen Erkrankung wurde 1898 von Sternberg und 1902 von Reed genauer beschrieben und weiter unterteilt [4]. Der Morbus Hodgkin, im deutschen Sprachgebrauch auch maligne Lymphogranulomatose genannt, gehört zu der Gruppe der malignen Lymphome, der auch die Non-Hodgkin-Lymphome angehören. Der Begriff des Lymphoms wurde 1858 durch Rudolf Virchow geprägt. Im Jahre 1966 schlugen Lukes und Butler ein sechsteiliges histologisches Unterteilungsschema des Morbus Hodgkin mit klinisch-prognostischer Korrelation vor [5]. Dieser Vorschlag von Lukes und Butler wurde in der Konferenz von Rye 1966 zu einem vereinfachten, vierteiligen histologischen Unterteilungsschema, der sogenannten 'Rye Conference Modification' geändert. In dieser Modifikation werden eine lymphozytenreiche Form, eine noduläre Sklerose, der Mischtyp und eine lymphozytenarme Form unterschieden [6, 7]. Die Rye-Klassifikation schloß jeweils zwei histologische Unterscheidungsmerkmale aus der Arbeit von Lukes und Butler zu einer lymphozytenreichen und einer lymphozytenarmen Form zusammen, nämlich die lymphozytisch-noduläre und die lymphozytisch-diffuse Form bzw. die diffus-fibröse und die retikuläre Form [4, 5, 6]. Die Rye-Klassifikation wurde im Jahre

1994 durch die REAL-Klassifikation abgelöst, die neben dem Morbus Hodgkin auch die Non-Hodgkin-Lymphome und die lymphatischen Leukämien inkorporierte [6a]. Diese Einteilung bildete die Grundlage der neuen WHO-Klassifikation, die, neben einem die bekannten vier Typen enthaltenden 'klassischen' Morbus Hodgkin eine Lymphozyten-prä-dominante Form unterscheidet, die in der früheren Literatur als 'Paragranulom' bezeichnet wurde [6b].

1.2 EPIDEMIOLOGIE

Jährlich erkranken 2 – 4 pro 100.000 Personen am Morbus Hodgkin [1, 8]. Die Verteilung des Alters bei Diagnosestellung zeigt einen zweigipfligen Verlauf mit einer Spitze in der Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen und einer weiteren in der Gruppe der 75- bis 79-Jährigen [1, 9]. Die Inzidenz bei den Männern liegt höher als bei den Frauen (10:6) [1, 9]. Auf alle Altersgruppen gesehen, zeigt sich eine sinkende Inzidenz seit 1980, doch ist anteilig eine steigende Inzidenz in der Gruppe der jungen Erwachsenen (20 – 44 Jahre) seit 1970 zu bemerken. Besonders auffallend ist hierbei die steigende Inzidenz bei den Frauen im Gegensatz zu der nicht so ausgeprägten bei den Männern [10, 11, 12].

1.3 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

Obwohl der Morbus Hodgkin in der meisten Zahl der Fälle heilbar ist, konnte die Ursache der Erkrankung bis heute, mehr als 150 Jahre nach ihrer ersten Beschreibung, nicht geklärt werden. Die Annahme, daß die Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen die neoplastischen Zellen der Hodgkin-Erkrankung sind, ist weitgehend anerkannt, doch ist deren zelluläre Herkunft noch nicht vollständig geklärt [13, 14]. Forschungsergebnisse der jüngsten Zeit sprechen dafür, daß die Hodgkin-Zelle in den allermeisten Fällen aus Keimzentrums-B-Zellen hervorgeht [14a]. In seltenen Fällen konnte jedoch auch eine T-Zellherkunft nachgewiesen werden [14a].

Epidemiologische und klinisch-pathologische Eigenschaften des Morbus Hodgkin suggerieren, daß ein infektiöser Erreger in die Pathogenese dieser Erkrankung verwickelt sein könnte. Ein sicheres ätiologisches Agens für die Genese konnte bisher aber noch nicht identifiziert werden [12, 15]. Das Epstein-Barr-Virus, ein ubiquitäres Herpes-Virus, das für seine onkogenen Eigenschaften in Bezug auf das endemisch auftretende Burkitt-Lymphom und das Nasopharynxkarzinom bekannt ist [16], wurde auf molekularer Ebene in > 50 % der Hodgkin-Fälle in infizierten Tumorzellen entdeckt [17, 18, 19, 20]. Welche Rolle das Epstein-Barr-Virus bei der Entstehung des Morbus Hodgkin spielt, ist bisher aber noch nicht geklärt.

Als weitere Punkte in Bezug auf die Pathogenese des Morbus Hodgkin werden sozioökonomische und geographische Faktoren, die genetische Prädisposition, die HIV-Infektion und die Exposition zum Holzstaub diskutiert [10, 12, 17, 21, 22, 23].

Eine Begründung für die steigende Inzidenz in der Gruppe der jungen Frauen seit 1970 wird in der Argumentation des späteren Kindgebärens und dem Rückgang der Schwangerschaften mit den sich daraus ergebenden hormonellen Einflüssen gesucht [12, 24].

Ein weiterer Diskussionspunkt in der Pathogenese des Morbus Hodgkin ist die Feststellung, daß alle Patienten mit einem Morbus Hodgkin, durch alle Stadien hindurch, eine reduzierte zelluläre Immunität bei relativ intakter humoraler Immunantwort aufweisen. Ob der Immundefekt unabhängig von der Lymphomerkkrankung oder durch den Morbus Hodgkin selbst ausgelöst wird, ist bisher unklar. Betrachtet man die erhöhte Inzidenz bei AIDS-Erkrankten, könnte dies für einen vorbestehenden Immundefekt als Voraussetzung für das Hodgkin-Lymphom sprechen [1, 25, 26].

1.4 DIAGNOSESICHERUNG

Die Ziele der Diagnostik sind die Sicherung der Diagnose und die Feststellung der histologischen Subklassifikation. Weitere Ziele bestehen in der Erkennung des Ausbreitungsstadiums und in der orientierenden Untersuchung der Organfunktionen zur Bemessung des Therapierisikos. Die Vorgehensweise in der histologischen Diagnostik des Morbus Hodgkin basiert auf dem Nachweis der spezifischen mononukleären Hodgkin- und der binukleären Sternberg-Reed-Zellen. Zur Gewinnung der histologischen Präparate wird in der Diagnostik immer die Entnahme eines vollständigen Lymphknotens angestrebt, da die Aspirationszytologie oder die Lymphknotenpunktion kein ausreichend repräsentatives Material liefern. Bei der Diagnose eines Morbus Hodgkin wird gleichzeitig eine Subklassifikation anhand des Schnittpräparates vorgenommen. Diese Subklassifikation bezieht sich, wie im Abschnitt 1.1, 'Historischer Überblick', schon erwähnt, im Wesentlichen auf vier histologische Unterscheidungsformen. Diese vier Formen richten sich nach dem Ausmaß des Tumorzellgehaltes in der Biopsie, dem Lymphozytenreichtum sowie der Ausprägung von Bindegewebe.

Es werden unterschieden [4, 5, 6, 6a, 6b]:

- die lymphozytenreiche Form,
- die noduläre Sklerose,
- der Mischtyp,
- und die lymphozytenarme Form.

Die noduläre Sklerose wird am häufigsten diagnostiziert ($\approx 50\%$), gefolgt vom Mischtyp mit $\approx 30\%$, der lymphozytenreichen Form mit $\approx 10\%$ und der seltenen, lymphozytenarmen Form mit $\approx 5\%$ [4, 27, 28].

Folgende Punkte, die durch die histologische Subklassifikation des Morbus Hodgkin belegt sind, sind von prognostischem Wert:

Wenn die neoplastischen Zellen, Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen, in der Histologie selten sind, wie beim lymphozytenreichen Typ, ist die Prognose besser, als wenn die neoplastischen Zellen vorherrschen, wie beim lymphozytenarmen Typ. Der Mischtyp befindet sich von der Prognose her zwischen den beiden eben genannten. Die Anwesenheit von nodulär sklerosierendem Stroma bringt eine gute Prognose mit sich [4]. Allerdings tritt die Bedeutung des histologischen Subtyps als Prognosefaktor, wahrscheinlich auf Grund der verbesserten Therapien, zunehmend in den Hintergrund [1].

Die Therapie der Hodgkin-Lymphome richtet sich nach dem Ausbreitungsgrad der Erkrankung. Die genaue Stadieneinteilung und die Bestimmung von Risikofaktoren sind Voraussetzung für die richtige Therapieauswahl.

Zur Feststellung der genauen Stadieneinteilung bedient man sich folgender Untersuchungsmethoden:

- Die Anamnese liefert bereits Hinweise auf das Vorliegen einer sogenannten B-Symptomatik (siehe Abschnitt 2.2.1 auf Seite 22) sowie auf spezifische Beschwerden, die der Lokalisation von Krankheitsmanifestationen dienen können.
- Die körperliche Untersuchung schließt sich mit der genauen Palpation aller zugänglichen Lymphknotengruppen sowie der Bestimmung von Milz- und Lebergröße an.
- Die Laboruntersuchung beinhaltet die Analyse der BSG, der hämatologischen Parameter, der Leberenzyme, der Alkalischen Phosphatase und der Retentionswerte.
- Zu den apparativen Untersuchungen gehören die konventionelle Röntgenaufnahme und die Computertomographie des Thoraxes, die Abdomen-Sonographie und die Abdomen-Computertomographie, die Skelett-Szintigraphie sowie ggf. die Lymphangiographie.
- Obligat ist auch die Beckenkampnpunktion mit Entnahme eines Stanzzyinders zur Untersuchung des Knochenmarks.

Patienten, die in den bildgebenden Verfahren keinen infradiaphragmalen Befall zeigten (CS I/II) und keine Kontraindikation für eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie aufwiesen, wurden früher einer diagnostischen Laparatomie mit Lymphknotenbiopsie, Splenektomie und Leberteileresektion unterzogen. Dieses Vorgehen wurde darin begründet, daß bei Zuordnung zu einer höheren Stadiengruppe bei infradiaphragmalem Befall eine intensivere Behandlung, eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie statt einer alleinigen Strahlentherapie, durchgeführt wurde.

Die diagnostische Laparatomie hatte allerdings eine beträchtliche Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Ihr Stellenwert wurde in einer Studie (H-6-Studie) der EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) überprüft. Patienten im klinischen Stadium I und II ohne Risikofaktoren wurden randomisiert und entweder einer diagnostischen Laparatomie unterzogen und, in Abhängigkeit vom Ergebnis, nur bestrahlt oder mit einer kombinierten Chemo- und Strahlentherapie oder ohne eine Laparatomie mit einer ausgedehnten Bestrahlung unter Einbeziehung der Milz behandelt. Sowohl die Überlebensraten als auch die rezidivfreie Zeit unterschieden sich in den einzelnen Gruppen nicht, so daß die diagnostische Laparatomie nicht mehr empfohlen wird [29].

Die Standardtherapie für Patienten in den limitierten Stadien, also den klinischen Stadien I und II ohne Risikofaktoren (zur Definition der Risikofaktoren siehe Abschnitt 2.2.4 auf Seite 24), ist die alleinige Strahlentherapie als 'Extended field-' (EF-) Bestrahlung mit 40 Gy oder als 'Extended field-' (EF-) Bestrahlung mit 30 Gy und Aufsättigung in den befallenen Regionen mit 10 Gy als 'Involved field-' (IF-) Bestrahlung. Die Rate der kompletten Remission liegt bei > 90 %. Das Langzeitüberleben beträgt circa 90 %, jedoch erleiden 25 – 30 % der Patienten ein Rezidiv [30].

Die Gruppe der intermediären Stadien umfaßt die Patienten in den Stadien CS I A, I B und II A mit einem der o. g. fünf Risikofaktoren, CS II B mit hoher BSG oder > 3 befallenen Lymphknotenarealen und CS III A ohne Risikofaktoren. Die Standardtherapie ist hier die kombinierte Chemo- und Strahlentherapie. Mit dieser Therapie wird ein Langzeitüberleben von circa 80 % erreicht [31].

Unter den fortgeschrittenen Stadien versteht man die Stadien III B und IV. In der *DHSG* werden noch die Stadien II B mit mindestens einem der Risikofaktoren 'großer Mediastinaltumor', 'massiver Milzbefall' oder 'extranodaler Befall' und das Stadium III A mit wenigstens einem der fünf Risikofaktoren hinzugezählt. Die Standardtherapie ist die Polychemotherapie. Bestrahlt werden nur initiale Bulk-Tumoren und Residualtumoren. Trotz der Entwicklung effektiver Chemotherapieprotokolle rezidivieren rund 50 % der Patienten in den fortgeschrittenen Stadien [32].

Die Strahlentherapie des Morbus Hodgkin wird bestimmt durch die Applikation von ausreichenden Strahlendosen mit geeigneten Therapiegeräten in Großfeldtechnik. Als tumorizide Strahlendosis sind Werte von 40 – 44 Gy erforderlich. Die Anwendung der Großfeldtechnik des Mantelfeldes bzw. des umgekehrten Y-Feldes hat sich gegenüber der Technik des Einzelfeldes durchgesetzt, da hierdurch die Gefahr der Unterdosierung bzw. Überdosierung in Feldgrenzen vermieden werden kann. Die Strahlendosis beträgt 1,8 – 2,0 Gy, die wöchentliche Dosis bis zu 10 Gy.

In Bezug auf die Chemotherapie des Morbus Hodgkin galt das von de Vita entwickelte 'MOPP'-Schema (Mustargen, Vincristin, Procarbazin, Prednison) über viele Jahre als Therapiestandard [33]. In der Zwischenzeit konnte gezeigt werden, daß ein zyklischer Wechsel zwischen 'MOPP' bzw. 'COPP' (Cyclophosphamid statt Mustargen bei gleichen Resultaten und weniger Nebenwirkungen) mit 'ABVD' (Adriblastin, Bleomycin, Vinblastin und DTIC) bessere Behandlungsergebnisse erzielt.

Patienten, die sich bei Diagnosestellung in der intermediären Prognosegruppe befinden, wurden in der Regel mit 'MOPP', 'COPP' oder 'ABVD' und neuerdings auch mit 'COPP/ABV/IMEP' (Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid und Prednison) vor der sich anschließenden Strahlentherapie behandelt.

Patienten, die sich im fortgeschrittenen Stadium befinden, erhalten 'COPP/ABVD', 'COPP/ABV/IMEP' und neuerdings auch 'BEACOPP' (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison). Durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren wird eine Dosisintensivierung der Zytostatika ermöglicht und eine langfristige Verbesserung der Behandlungsergebnisse hervorgerufen.

Der Morbus Hodgkin gehört zu den Tumorerkrankungen des Erwachsenen mit der höchsten Heilungsquote. Mit einer streng stadienadaptierten Therapie können mit den beschriebenen Therapiestrategien 85 % aller Hodgkin-Patienten geheilt werden. Bei den verbleibenden 15 % zeigt die Krankheit vom Beginn an einen sehr aggressiven, therapieresistenten Verlauf mit sehr schlechter Prognose. In diesem Bereich werden viele Unternehmungen gestartet, um mit einer zeit- und dosisintensivierten Chemotherapie bessere Behandlungsergebnisse und damit die Schaffung eines neuen Therapiestandards für die Patienten zu ermöglichen [34].

1.5 ZIEL DER ARBEIT

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse von an Morbus Hodgkin erkrankten Patienten, die in der Abteilung für Onkologie und Hämatologie der Medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf, Hamburg, erstdiagnostiziert und behandelt wurden.

Zielkriterien der Arbeit waren

- das Ansprechen auf die jeweilige Therapiestrategie,
- die Remissionsdauer,
- die Gesamtüberlebenszeit,
- und die Rezidivrate.

Folgende Faktoren wurden auf Prognoserelevanz überprüft:

- Das Alter,
- der Karnofsky-Index,
- die Begleiterkrankungen,
- die sozialen Verhältnisse,
- der Ausbreitungsgrad nach Ann Arbor,
- die A-/B-Symptomatik,
- die Risikofaktoren,
- die Therapieart und –intensität.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 PATIENTEN

Unsere retrospektive Studie bezieht sich auf die Datenerhebung von 125 Patienten, die sich im Zeitraum von 1986 bis 1995 in der Abteilung für Onkologie und Hämatologie der Medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf, Hamburg, auf Grund einer Ersterkrankung an Morbus Hodgkin einer Behandlung unterzogen haben. Von den im Hamburger Krebsregister erfaßten 184 Patienten konnten 59 Patienten in unserer Studie nicht berücksichtigt werden. Dabei handelte es sich um Patienten, die sich einer Rezidiv- oder Palliativtherapie unterzogen, Patienten mit einer HIV-Infektion und Patienten, deren Daten nicht auffindbar waren oder nicht ausreichten, um für diese Studie auswertbar zu sein.

Die für diese Studie benötigten Daten wurden den stationären und ambulanten Patientenakten entnommen. Bei den Patienten, die sich nicht mehr in ambulanter Verlaufskontrolle befanden, wurden die fehlenden Daten durch Rückfragen bei den weiterbetreuenden Ärzten erfaßt. Von 33 verschickten Briefen wurden 24 beantwortet.

2.2 DEFINITIONEN

2.2.1 STADIENEINTEILUNG NACH ANN ARBOR

Üblicherweise wird das Stadium des Morbus Hodgkin nach 'Ann Arbor' festgelegt [1, 35].

Tabelle 1 Stadieneinteilung nach Ann Arbor

Stadium I	<ul style="list-style-type: none"> • Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) • oder Vorliegen eines einzigen lokalisierten extralymphatischen Herdes (I/E)
Stadium II	<ul style="list-style-type: none"> • Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) • oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)
Stadium III	<ul style="list-style-type: none"> • Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen beiderseits des Zwerchfells (III/N) • oder Befall lokalisierter extranodaler Herde und Lymphknoten beiderseits des Zwerchfells (III/E)
Die subphrenische Lokalisation wird in zwei Gruppen unterteilt:	
Stadium III ₁	Befall von Milz, zöliakalen und/oder portalen Lymphknoten (Befall oberhalb des Truncus coeliacus)
Stadium III ₂	Befall von paraaortalen, mesenterialen, iliakalen und/oder inguinalen Lymphknoten (Befall unterhalb des Truncus coeliacus)
Stadium IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall

Man unterscheidet die klinische Stadieneinteilung, die auf klinischen Untersuchungsmethoden basiert (Clinical Staging [CS]) von der pathologischen Beurteilung von Biopsiematerial nach Laparatomie und Splenektomie (Pathological Staging [PS]).

Zu den lymphatischen Organen gehören die Lymphknoten, die Milz, der Thymus, der Waldeyer'sche Rachenring und die Appendix.

Der Bezeichnung des Ausbreitungsgrades wird ein 'B' hinzugefügt, falls eines oder mehrere der unten genannten Allgemeinsymptome vorliegt bzw. vorliegen. Ohne Vorliegen dieser Symptome wird der Stadienziffer ein 'A' hinzugefügt.

Allgemeinsymptome sind:

- Nicht erklärbares Fieber > 38,0 °C,
- nicht erklärbarer Nachtschweiß,
- nicht erklärbarer Gewichtsverlust von > 10 % des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten.

2.2.2 KARNOFSKY-INDEX

Um eine Beschreibung des Allgemeinzustandes zu gewährleisten, definierten wir innerhalb des Performance Status drei Gruppen. Als Erhebungsgrundlage diente der allgemeingültige und –verbreitete Karnofsky-Index, den wir unterteilten in 'normal' (100 – 90 %), 'reduziert' (80 – 70 %) und 'stark reduziert' (≤ 60 %).

Tabelle 2 Beurteilung des Allgemeinzustandes nach Karnofsky

Karnofsky-Index	
100 %	Normale Aktivität, keine Krankheitszeichen
90 %	Keine Beschwerden, normale Aktivität
80 %	Normale Aktivität nur mit Anstrengung, mäßige Krankheits-symptome
70 %	Versorgt sich selbst, normale Aktivität nicht möglich
60 %	Versorgt sich weitgehend, braucht gelegentlich fremde Hilfe
50 %	Braucht häufig pflegerische und medizinische Hilfe
40 %	Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich
30 %	Stark behindert, stationäre Behandlung indiziert, noch keine Lebensgefahr
20 %	Sehr krank, aktive unterstützende Therapie notwendig
10 %	Moribund

2.2.3 BEGLEITERKRANKUNGEN

Zur Beschreibung des Allgemeinzustandes erfaßten wir die vorherrschenden Begleiterkrankungen. Wir unterschieden hierbei die klinisch manifesten Erkrankung, die Symptome hervorriefen, therapiert wurden oder Einschränkungen mit sich brachten, von den subklinischen Begleiterkrankungen, die keine Symptomatik zeigten und nicht therapiert wurden. Die Begleiterkrankungen faßten wir durch eine Einteilung in die betroffenen Organsysteme zusammen.

2.2.4 RISIKOFAKTOREN

Als Risikofaktoren, die im Rahmen der Studien der *DHSG* ermittelt wurden, sind zu nennen:

- Ein großer Mediastinaltumor, der \geq ein Drittel des Thoraxdurchmessers beträgt,
- ein extranodaler Befall,
- ein massiver Milzbefall,
- ein Befall von ≥ 3 Lymphknotenarealen,
- eine BSG > 50 mm/h bei fehlender B-Symptomatik bzw. < 30 mm/h bei B-Symptomatik.

2.2.5 REMISSIONSKRITERIEN

2.2.5.1 KOMPLETTE REMISSION (CR)

Der Tumor ist durch bildgebende Verfahren nicht mehr nachweisbar.

2.2.5.2 PARTIELLE REMISSION (PR)

Die Tumormasse ist um mindestens 50 % zurückgegangen.

2.2.5.3 NO CHANGE (NC)

Keine wesentliche Änderung der Tumorgroße.

2.2.5.4 PROGREG

Wachstum der bestehenden Tumorherde oder Neuauftreten weiterer Herde während der Therapie.

2.3 DIAGNOSE UND STADIENEINTEILUNG

Der Nachweis einer Erkrankung durch den Morbus Hodgkin und das Ausbreitungsstadium bei Diagnosestellung wurde nach den in der Einleitung im Kapitel 'Diagnosesicherung' ab Seite 16 beschriebenen Untersuchungsmethoden durchgeführt. Nach Sicherung der Histologie des Morbus Hodgkin und der Subklassifizierung in die lymphozytenreiche Form, die noduläre Sklerose, den Mischtyp oder die lymphozytenarme Form wurde das Ausbreitungsstadium mit den vorbeschriebenen Untersuchungsmethoden nach Ann Arbor (siehe Tabelle 1 auf Seite 22) festgelegt.

2.4 DATENERHEBUNG

Die retrospektive Ausarbeitung der Krankenakten wurde unter Zuhilfenahme eines standardisierten Erhebungsbogens mit folgenden Fragepunkten durchgeführt:

- Allgemeine Angaben:
 - Alter, Geschlecht, soziale Verhältnisse.
- Körperlicher Allgemeinzustand:
 - Karnofsky-Index, Begleiterkrankungen.
- Zeitpunkt der histologischen Diagnose mit Biopsiestelle.
- Histologische Klassifikation.
- Untersuchungen zur Stadieneinteilung:
 - Klinische Untersuchung, Röntgen in 2 Ebenen und Computertomographie des Thorax, Computertomographie und Sonographie des Abdomens, laborchemische Untersuchungen (Blutbild, BSG, hämatologische Parameter, Leberenzyme, Alkalische Phosphatase und Retentionswerte), Knochenmarkpunktion und (früher) explorative Laparotomie und Milzexstirpation.

- Therapie:
 - Strahlentherapie (Gesamtdosis, Fraktionierung, Fokusaufsättigung).
 - Chemotherapie (Art, Intensität, Zyklusanzahl).
 - Verlauf und Einhaltung der Therapie.
 - Nebenwirkungen.
- Beurteilung des Therapieerfolges:
 - Anhand der Computer- bzw. Kernspintomographieuntersuchungen wurde der Therapieerfolg bestimmt (siehe Abschnitt 2.2.5, 'Remissionskriterien' ab Seite 24).
- Verlaufscharakteristika:
 - Die Dauer der kompletten Remission war die Zeit vom Nachweis der Vollremission bis zum Rezidiv.
 - Der Überlebenszeitraum wurde als Zeitraum von der histologischen Diagnosestellung bis zum Tod des Patienten bzw. bis zu dem Tag der letzten vorhandenen Information definiert.

2.5 THERAPIE

2.5.1 EINTEILUNG IN DREI INTENSITÄTSGRUPPEN

Die Therapie des Morbus Hodgkin richtet sich nicht nach der histologischen Unterteilung, sondern nach dem Ausbreitungsgrad der Erkrankung. Während der relativ langen Untersuchungsperiode unserer Analyse wurde die Therapie den jeweils neuesten Studienerkenntnissen der *Deutschen Hodgkin-Studiengruppe (DHSG)* angepaßt.

Die Patienten, die sich bei Primärtherapie in einem limitierten Stadium (CS I/II ohne Risikofaktor) befanden, wurden fast ausschließlich mit einer Therapie nach den Studienprotokollen HD-4 und HD-7 der *DHSG* behandelt. Die Therapie der intermediären Stadien (CS I/II A mit Risikofaktor, II B mit hoher BSG oder ≥ 3 befallenen Lymphknotenarealen, III A ohne Risikofaktoren) richtete sich zum größten Teil nach den Studienprotokollen HD-5 und HD-8. Auch in den fortgeschrittenen Stadien (CS III B und IV) wurden überwiegend die Therapien der Protokolle der HD-6 und HD-9 durchgeführt.

Die meisten Patienten unserer retrospektiven Studie wurden nicht nur in Anlehnung an die Studienprotokolle der *DHSG* therapiert, sondern auch in die Studie aufgenommen, sofern sie nicht unter die Ausschlusskriterien zur Studienaufnahme fielen oder eine Aufnahme in die Studie nicht gewünscht hatten. Als Ausschlusskriterien wurden z. B. zu hohes Alter (> 75 Jahre), Begleiterkrankungen im Vorfeld, die eine protokollgerechte Therapie nicht erlaubten, und Schwangerschaft von der *DHSG* vorgegeben. Von den insgesamt 125 von uns ausgewerteten Patienten wurden 74 Patienten in die Protokolle der *DHSG* eingeschlossen (34 Patienten < 30 Jahre, 30 Patienten im Alter von 30 bis < 50 Jahre, 10 Patienten ≥ 50 Jahre), 47 Patienten wurden in Anlehnung an die *DHSG*-Protokolle behandelt (17 Patienten < 30 Jahre, 14 Patienten im Alter von 30 bis < 50 Jahre, 16 Patienten ≥ 50 Jahre), und 4 Patienten (alle ≥ 50 Jahre) wurden mit anderen Therapieansätzen behandelt.

Auf Grund der Tatsache, daß bei Patienten mit gleichen Ausbreitungsstadien verschiedenen Therapien mit zum Teil unterschiedlichen Intensitäten durchgeführt wurden, teilten wir die Therapieformen für unsere retrospektive Studie in drei Intensitätsgruppen ein.

- Die Begründung für die Durchführung dieser unterschiedlichen Therapieintensitäten liegt darin, daß viele Patienten innerhalb der *DHSG*-Studie in dem für ihr Ausbreitungsstadium zutreffenden Protokoll in die einzelnen Studienarme, die jeweils unterschiedliche Therapieintensitäten aufwiesen, randomisiert wurden.

- Bei den Patienten, die nicht in der Studie geführt wurden, war die Behandlung nach den Protokollen mit normaler Therapieintensität für dieses Ausbreitungsstadium durchgeführt worden.
- Zu einer verminderten Therapieintensität außerhalb dieser Protokolle kam es nur bei wenigen Patienten auf Grund von Alter und Therapieabbruch.

Anzumerken ist, daß die wenigen Patienten, die in der Zeit von 1986 bis 1988 in Anlehnung an die Protokolle bzw. innerhalb der Studienprotokolle HD-1 und HD-3 therapiert wurden, die in ihrer Therapieintensität gleichzusetzen sind mit den Therapien der Protokolle HD-5, Arm A, bzw. HD-3, Arm A, zur besseren Übersicht in die beiden zuletzt genannten Protokolle eingestuft und entsprechend weiter berücksichtigt wurden.

2.5.2 VERWENDETE CHEMOTHERAPIESCHEMATA

2.5.2.1 COPP/ABVD-SCHEMA

Cyclophosphamid	650 mg/m ²	i. v.	Tag 1 und 8
Vincristin	1,4 mg/m ²	i. v.	Tag 1 und 8
Procarbazin	100 mg/m ²	p. o.	Tag 1 – 14
Prednison	40 mg/m ²	p. o.	Tag 1 – 14
Adriamycin	25 mg/m ²	i. v.	Tag 29 und 43
Bleomycin	10 mg/m ²	i. v.	Tag 29 und 43
Vinblastin	6 mg/m ²	i. v.	Tag 29 und 43
DTIC	375 mg/m ²	i. v.	Tag 29 und 43
Wiederholung			Tag 57

2.5.2.2 COPP/ABV/IMEP-SCHEMA

Cyclophosphamid	800 mg/m ²	i. v.	Tag 1
Vincristin	1,4 mg/m ²	i. v.	Tag 1
Procarbazin	100 mg/m ²	p. o.	Tag 1 – 10
Prednison	40 mg/m ²	p. o.	Tag 1 – 15
Adriamycin	40 mg/m ²	i. v.	Tag 15
Bleomycin	10 mg/m ²	i. v.	Tag 15
Vinblastin	6 mg/m ²	i. v.	Tag 15
Ifosfamid	1000 mg/m ²	i. v.	Tag 29 – 33
Methotrexat	30 mg/m ²	i. v.	Tag 31
Etoposid	100 mg/m ²	i. v.	Tag 29 – 31
Prednison	40 mg/m ²	p. o.	Tag 29 – 35
Wiederholung			Tag 43

2.5.2.3 ABVD-SCHEMA

Adriamycin	25 mg/m ²	i. v.	Tag 1 und 15
Bleomycin	10 mg/m ²	i. v.	Tag 1 und 15
Vinblastin	6 mg/m ²	i. v.	Tag 1 und 15
DTIC	375 mg	i. v.	Tag 1 und 15
Wiederholung			Tag 29

2.5.2.4 BEACOPP-II-BASISSCHEMA

Cyclophosphamid	650 mg/m ²	i. v.	Tag 1
Adriamycin	25 mg/m ²	i. v.	Tag 1
Etoposid	100 mg/m ²	i. v.	Tag 1 – 3
Procarbazin	100 mg/m ²	p. o.	Tag 1 – 7
Prednison	40 mg/m ²	p. o.	Tag 1 – 14
Vincristin	1,4 mg/m ²	i. v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m ²	i. v.	Tag 8
Wiederholung			Tag 22

2.5.2.5 BEACOPP-II-GESTEIGERT-SCHEMA

Cyclophosphamid	1250 mg/m ²	i. v.	Tag 1
Adriamycin	35 mg/m ²	i. v.	Tag 1
Etoposid	200 mg/m ²	i. v.	Tag 1 – 3
Procarbazin	100 mg/m ²	p. o.	Tag 1 – 7
Prednison	40 mg/m ²	p. o.	Tag 1 – 14
Vincristin	1,4 mg/m ²	i. v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m ²	i. v.	Tag 8
G-CSF	300 µg (bei KG < 75 kg) 480 µg (bei KG ≥ 75 kg)	s. c.	ab Tag 8
Wiederholung			Tag 22

2.5.3 AUFLISTUNG DER APPLIZIERTEN THERAPIE MIT EINTEILUNG IN DREI INTENSITÄTSGRUPPEN

2.5.3.1 NORMALE THERAPIEINTENSITÄT

HD-4, Arm A	Radiatio (EF: 40 Gy)
HD-4, Arm B	Radiatio (EF: 30 Gy plus IF: 10 Gy)
HD-5, Arm A	2 x COPP/ABVD plus Radiatio (EF: 30 Gy (plus 10 Gy bei Bulky disease))
HD-6, Arm A	4 x COPP/ABVD (plus Radiatio: 30 Gy bei nur Bulky Disease bzw. 40 Gy bei Restlymphom)
HD-7, Arm A	Radiatio (EF: 30 Gy plus IF: 10 Gy)
HD-8, Arm A	2 x COPP/ABVD plus Radiatio (EF: 30 Gy (plus 10 Gy bei Bulky disease))
HD-8, Arm B	2 x COPP/ABVD plus Radiatio (EF: 30 Gy (plus 10 Gy bei Bulky disease))
HD-9, Arm A	4 x COPP/ABVD plus Radiatio (EF: 30 Gy (plus 10 Gy bei Bulky disease))

2.5.3.2 VERMINDERTE THERAPIEINTENSITÄT

	<i>Normale Dosisintensität nach Stadium wäre</i> ↓	<i>Applizierte Dosis</i> ↓
<i>Therapieabbruch</i>	4 x COPP/ABVD	2 x COPP/ABVD + 1 x COPP
	4 x COPP/ABVD	2 x COPP/ABVD, 1 x COPP + ½ ABVD
	2 x COPP/ABVD + Radiatio	1 x COPP/ABVD + ½ x COPP/ABVD
<i>Alter und Begleit- erkrankungen</i>	2 x COPP/ABVD + Radiatio	4 x COPP mit Dosisreduktion um 50 %
	2 x COPP/ABVD + Radiatio	Cyclophosphamid (300 mg) + Etoposid (100 mg) für 2 x 3 Tage + 2 x COPP mit Dosisreduktion um 50 %
	Radiatio (EF: 40 Gy)	Velbe (10 mg, i. v., 2 Tage)
	4 x COPP/ABVD	1 x COPP, 1 x Cyclophosphamid (1000 mg), 2 x CHLVPP*
<i>Anhaltende Leukopenie</i>	4 x COPP/ABV/IMEP	3 x COPP/ABV/IMEP
<i>Ohne Angabe von Gründen</i>	2 x COPP/ABVD	3 x COPP

* CHLVPP = Leukeran, Velbe, Procarbazin, Prednison

2.5.3.3 GESTEIGERTE THERAPIEINTENSITÄT

HD-5, Arm B	2 x COPP/ABV/IMEP plus Radiatio (EF: 30 Gy (plus 10 Gy bei Bulky disease))
HD-6, Arm B	4 x COPP/ABV/IMEP (plus Radiatio: 30 Gy bei nur Bulky Disease bzw. 40 Gy bei Restlymphom)
HD-7, Arm B	2 x ABVD plus Radiatio (EF: 30 Gy plus IF: 10 Gy)
HD-9, Arm B	8 x BEACOPP-II-Basis (plus Radiatio: 30 Gy bei nur Bulky Disease bzw. 40 Gy bei Restlymphom)
HD-9, Arm C	8 x BEACOPP-II-gesteigert (plus Radiatio: 30 Gy bei nur Bulky Disease bzw. 40 Gy bei Restlymphom)

2.6 METHODE DER STATISTISCHEN ANALYSE

Die in unserer retrospektiven Studie anhand eines standardisierten Erhebungsbogens ermittelten Daten wurden mit Hilfe der Software 'dBASE' in eine Datenbank eingegeben. Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Statistikprogramm 'SPSS' [35a] durchgeführt. Zur Signifikanzprüfung diente der 'Chi-Quadrat-Test' [35b] nach der Methode von Mantel und Haenszel. Der 'Log-Rank-Test' wurde zum Vergleich von Überlebenszeiten und rezidivfreien Überlebenszeiten herangezogen. Die Überlebenskurven wurden nach der allseits anerkannten Methode von Kaplan und Meier berechnet [35c]. Die Überlebenszeiten wurden vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an bestimmt. Der Zeitpunkt der letzten Information über die einzelnen Patienten wurde in den Kurven als (+) dargestellt.

3 AUSWERTUNG

3.1 CHARAKTERISIERUNG DER UNTERSUCHTEN PATIENTENGRUPPE

3.1.1 ALTER, GESCHLECHT, ALLGEMEINZUSTAND UND SOZIALE VERHÄLTNISSE

In der erfaßten Patientengruppe von 125 Patienten war der jüngste Patient 17,4 Jahre und der älteste 85,9 Jahre. Der Altersmittelwert lag bei 38,2 Jahren und der Median bei 34,4 Jahren. In der von uns zugeordneten niedrigsten Altersgruppe, die sich von 17,4 Jahren bis einschließlich 30 Jahren erstreckte, befanden sich 51 Patienten (40,8 %). Der mittleren Altersgruppe, in der sich die Patienten > 30 Jahre bis einschließlich 50 Jahren befanden, waren 44 Patienten (35,2 %) zugehörig. 30 Patienten (24,0 %) waren der höchsten Altersklasse zugehörig, die sich von > 50 Jahre bis einschließlich 85,9 Jahre belief.

Die Geschlechtsverteilung der betrachteten Gruppe belief sich auf 69 Männer und 56 Frauen. Es gab in unserem Patientenstamm also 10,4 % mehr Männer als Frauen. Betrachtete man die drei Altersgruppen der Männer und Frauen zueinander, so ließ sich erkennen, daß die um 10,4 % höhere Patientenzahl der Männer in der unteren und mittleren Altersgruppe lag. In der höchsten Altersklasse war die Zahl der männlichen und weiblichen Patienten identisch. Bei dem Vergleich zwischen den Altersgruppen und der Geschlechtsverteilung bestand keine Signifikanz.

Der Allgemeinzustand der Patienten bei Therapiebeginn variierte zwischen 40 % und 100 % nach Karnofsky-Index (Mittelwert 89,0 %, Median 95,0 %). In einem guten Allgemeinzustand mit einem Karnofsky-Index von 90 – 100 % befanden sich 102 Patienten (81,6 %). In die Gruppe mit einem reduzierten Allgemeinzustand bei einem Karnofsky-Index von 70 – 80 % gehörten 15 Patienten (12,0 %). Des weiteren befanden sich von den 125 Patienten zwei (1,6 %) in einem stark reduzierten Allgemeinzustand mit einem Karnofsky-Index von 40 %. Bei sechs Patienten lagen keine Angaben über die Höhe des Karnofsky-Indexes vor. In der niedrigsten und mittleren Altersgruppe befanden sich um 88,0 % der Patienten in einem guten Allgemeinzustand und < 10 % in einem reduzierten Allgemeinzustand. In der höchsten Altersgruppe verringerte sich der Anteil der Patienten mit einem guten Allgemeinzustand

auf 60 % und der Anteil der Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand nahm auf einen Wert von 33,3 % zu. Trotz des geringeren Prozentwertes der höheren Altersklasse im Bereich des guten Allgemeinzustandes und des Anstiegs der Zahl der Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,05202$).

Als weiterer Punkt in der Auswertung der Patientencharakteristika wurden auch die sozialen Verhältnisse berücksichtigt. Von 32 Patienten (25,6 %) lag über ihr soziales Verhältnis keine Angabe vor.

Die häufigste Lebensform bestand in einer sozialen Lebensgemeinschaft mit der Fähigkeit zur Alleinversorgung (43,2 %, $n = 54$). Nur ein Patient (0,8 %) lebte in einer sozialen Lebensgemeinschaft und konnte sich nicht allein versorgen; dieser Patient gehörte der höchsten Altersgruppe an. Zu der Gruppe der Patienten ohne soziale Lebensgemeinschaft gehörten 30,4 % der Patienten ($n = 38$). In dieser Gruppe konnten sich 25,6 % ($n = 32$) allein versorgen und 4,8 % ($n = 6$) nicht selbständig versorgen. Diese 4,8 % verteilten sich gleichmäßig auf die drei Altersklassen.

In der niedrigsten Altersklasse war das Verhältnis der Patienten, die sich allein versorgen konnten, in Bezug auf ihre soziale Lebensform (nicht allein / allein) fast gleich groß (33,3 % ($n = 17$) zu 31,4 % ($n = 16$)). Von 16 Patienten (31,4 %) der jüngsten Altersklasse lagen keine Informationen über die sozialen Verhältnisse vor.

In der mittleren Altersklasse war die häufigste Lebensform der Patienten, die sich allein versorgen konnten, eine soziale Lebensgemeinschaft (50 %, $n = 22$). 27,3 % ($n = 12$) der Patienten dieser Altersklasse mit der Fähigkeit zur selbständigen Versorgung lebten allein. Von acht Patienten (18,2 %) dieser Altersklasse lagen keine Angaben vor.

Die höchste Altersklasse beinhaltete 15 Patienten (50 %), die sich in einer Lebensgemeinschaft befanden und in der Lage waren, sich allein zu versorgen. Bei vier Patienten (13,3 %) bestanden der Zustand des Alleinlebens und die Fähigkeit zur Alleinversorgung. Von acht Patienten (26,7 %) lagen keine Angaben zur sozialen Situation vor.

Tabelle 3 auf Seite 37 zeigt die Patientencharakteristika im Detail.

Tabelle 3 Patientencharakteristika

Charakteristika	Alle Patienten n=125 (100 %)	Verteilung der Patienten nach Altersgruppe		
		Patienten < 30 Jahre n=51 (40,8 %)	Patienten 30 bis < 50 Jahre n=44 (35,2 %)	Patienten ≥ 50 Jahre n=30 (24,0 %)
Geschlecht:				
Männlich	69 (55,2 %)	28 (54,9 %)	26 (59,1 %)	15 (50,0 %)
Weiblich	56 (44,8 %)	23 (45,1 %)	18 (40,9 %)	15 (50,0 %)
Performance Status:				
Karnofsky ≤ 60 %	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)	1 (2,3 %)	1 (3,3 %)
Karnofsky 70-80 %	15 (12,0 %)	3 (5,9 %)	3 (6,8 %)	9 (30,0 %)
Karnofsky 90-100 %	102 (81,6 %)	45 (88,2 %)	39 (88,6 %)	18 (60,0 %)
Keine Angaben	6 (4,8 %)	3 (5,9 %)	1 (2,3 %)	2 (6,7 %)
Soziale Verhältnisse:				
Lebt nicht allein und kann sich allein versorgen	54 (43,2 %)	17 (33,3 %)	22 (50,0 %)	15 (50,0 %)
Lebt allein und kann sich allein versorgen	32 (25,6 %)	16 (31,4 %)	12 (27,3 %)	4 (13,3 %)
Lebt nicht allein und kann sich nicht allein versorgen	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (3,3 %)
Lebt allein und kann sich nicht allein versorgen	6 (4,8 %)	2 (3,9 %)	2 (4,5 %)	2 (6,7 %)
Keine Angaben	32 (25,6 %)	16 (31,4 %)	8 (18,2 %)	8 (26,7 %)

3.1.2 BEGLEITERKRANKUNGEN

Des weiteren interessierten uns die Begleiterkrankungen der Patienten und deren Auswirkungen auf die Therapie und die Therapieergebnisse (siehe Tabelle 4 auf Seite 40, Tabelle 5 auf Seite 41 sowie Tabelle 6 auf Seite 42).

Zur Beschreibung der Einflußnahme der Begleiterkrankungen auf die Therapie und die Therapieergebnisse unterschieden wir bei der Erhebung unserer Patientendaten zwischen klinisch manifesten und subklinischen Begleiterkrankungen, die wir wiederum nach Organsystemen einordneten. Die Definition zur Einteilung der Begleiterkrankungen in 'klinisch manifest' oder 'subklinisch' befindet sich im Abschnitt 2.2.3, 'Begleiterkrankungen'.

3.1.2.1 KLINISCH MANIFESTE BEGLEITERKRANKUNGEN

Bei der Auswertung der erhobenen Begleiterkrankungen unseres Patientenkollektives und deren Einteilung in die entsprechenden Altersgruppen fiel eine insgesamt geringe Begleiterkrankungshäufigkeit auf. Von 125 Patienten hatten nur 33 Patienten (26,4 %) eine und 13 Patienten (10,4 %) zwei oder mehr klinisch manifeste Begleiterkrankungen.

In der niedrigsten Altersklassengruppe fiel auf, daß im kardiovaskulären System, bei den Atmungsorganen, dem endokrinen System und dem lymphatischen System keine Begleiterkrankungen vorkamen. Des weiteren fiel diese Gruppe – trotz ihrer Größe – durch eine niedrige Frequenz der klinisch manifesten Begleiterkrankungen in den übrigen Organsystemen (Gastrointestinaltrakt, Urogenitalsystem, hämatologisches System, Skelett und Gelenke, Nervensystem, Sonstiges) auf.

Auch in der mittleren Altersgruppe waren im Bereich des kardiovaskulären Systems, des Urogenitalsystems und des lymphatischen Systems keine klinisch manifesten Begleiterkrankungen vorhanden. Auch in dieser Altersgruppe konnte man bei den übrigen Organsystemen eine niedrige Frequenz der Begleiterkrankungshäufigkeiten feststellen. Nur im Bereich der Erkrankungen des Skeletts und der Gelenke weicht der Wert mit sieben Erkrankungen (53,8 %) von den anderen Werten dieser Altersklasse deutlich ab.

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung stellte sich uns das Problem, wie wir die beiden Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einer Schwangerschaft befanden, berücksichtigen sollten. Da sich eine Schwangerschaft auch auf die Therapie und deren Verlauf auswirkte (z. B. späterer Beginn der Therapie), hielten wir es für sinnvoll, diesen Einflußfaktor unter der Rubrik 'sonstige klinisch manifeste Begleiterkrankungen' festzuhalten, obwohl es sich hier um den Zustand der Schwangerschaft und deren Einfluß auf die Therapie und nicht um eine Begleiterkrankung handelt. Die beiden schwangeren Frauen gehörten der niedrigsten und der mittleren Altersgruppe an.

In der höchsten Altersgruppe fiel auf, daß die klinisch manifesten Begleiterkrankungen des kardiovaskulären Systems, die mit einer Häufigkeit von 12 Fällen (9,6 %) vertreten waren und somit eine der höchsten Frequenzen in unserer Auswertung der klinisch manifesten Begleiterkrankungen besaßen, ausschließlich in dieser Altersgruppe lokalisiert waren (100 %). Auch für die Erkrankungen des lymphatischen Systems traf das alleinige Vorkommen dieser Begleiterkrankungen in dieser Altersklasse zu (100 %). Des weiteren fiel auf, daß trotz der geringsten Patientenzahl in dieser Altersgruppe fast immer die größte Frequenz von klinisch manifesten Begleiterkrankungen der einzelnen Organsysteme herrschte.

Fünf Patienten (4 %) wiesen eine dem Hodgkin-Lymphom vorausgehende maligne Erkrankung auf. Darunter fielen zwei Patienten, die vorher an einem zentroblastisch-zentrozytischen Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt waren und eine Chemo- und Bestrahlungstherapie erhalten hatten. Ein weiterer Patient war an einem immunoblastischen Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt und hatte sich einer Chemo- und

Bestrahlungstherapie unterzogen. Diese drei malignen Vorerkrankungen wurden von uns der Gruppe der lymphatischen Erkrankungen zugeordnet. Zwei weitere Patientinnen waren zuvor an einem Mammakarzinom erkrankt und befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Z. n. Ablatio mammae und Radiatio. Die beiden Erkrankungsfälle des Mammakarzinoms wurden von uns in der Gruppe der 'sonstigen klinisch manifesten Begleiterkrankungen' berücksichtigt. Diese fünf Patienten, die eine dem Hodgkin-Lymphom vorausgehende maligne Erkrankung aufwiesen, waren ausschließlich der höchsten Altersklasse zugehörig.

Tabelle 4 Häufigkeiten der klinisch manifesten Begleiterkrankungen

Anzahl der Begleiterkrankungen	alle Patienten	Prozentsatz
Keine	79	63,2 %
Eine	33	26,4 %
≥ Zwei	13	10,4 %

Tabelle 5 Klinisch manifeste Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen	Alle Patienten n=125 (100 %)	Verteilung der Patienten nach Altersgruppe		
		Patienten < 30 Jahre n=51 (40,8 %)	Patienten 30 bis < 50 Jahre n=44 (35,2 %)	Patienten ≥ 50 Jahre n=30 (24,0 %)
Kardiovaskuläres System	12 (9,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	12 (100,0%)
Atmungsorgane	7 (5,6 %)	0 (0,0 %)	1 (14,3 %)	6 (85,7 %)
Gastrointestinaltrakt	8 (6,4 %)	3 (37,5 %)	2 (25,0 %)	3 (37,5 %)
Urogenitalsystem	5 (4,0 %)	1 (20,0 %)	0 (0,0 %)	4 (80,0 %)
Endokrines System	9 (7,2 %)	0 (0,0 %)	4 (44,4 %)	5 (55,6 %)
Lymphatisches System	4 (3,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	4 (100,0%)
Hämatologisches System	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
Skelett & Gelenke	13 (10,4 %)	1 (7,7 %)	7 (53,8 %)	5 (38,5 %)
Nervensystem	4 (3,2 %)	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)	2 (50,0 %)
Sonstige	11 (8,8 %)	3 (27,3 %)	4 (36,4 %)	4 (36,4 %)
Kardiovaskuläres System	Hypertonus: 7 x; Kompensierte Herzinsuffizienz: 2 x; Herzrhythmusstörungen: 1 x; Z. n. Herzinfarkt: 1 x; Arterielle Verschlusskrankheit: 1 x.			
Atmungsorgane	Asthma bronchiale: 2 x; chronische Bronchitis: 3 x; Belastungsasthma: 1 x; chronische Emphysebronchitis: 1 x.			
Gastrointestinaltrakt	Morbus Crohn: 1 x; Morbus Crohn mit distaler Ileumresektion: 1 x; Ulcus duodeni: 1 x; Idiopathisches symptomatisches Megacolon: 1 x; Sigmavertikuloze & chron. aktive Antrumgastritis: 1 x; Sigma- & Colon ascendens-Divertikulose: 1 x; Refluxösophagitis: 1 x; Cholezystolithiasis: 1 x			
Urogenitalsystem	Urge-Inkontinenz: 1 x; Z. n. Operation bei Nephroptose bei Hydronephrose rechts: 1 x; Hyperurikämie & Hyperkalziurie & tubuläre Azidose: 1 x; rezidivierende Nephrolithiasis & Schrumpfnieren einseitig: 1 x; Gebärmutter-CA: 1 x (zeitgleiche Diagnosestellung mit Hodgkin-Lymphom)			
Endokrines System	Diabetes mellitus Typ II: 5 x; zystische Struma nodosa Grad II: 1 x; Z. n. subtotaler Strumektomie bei Hyperthyreose: 2 x; Hypothyreose: 1 x			
Lymphatisches System	CB-CC-Non-Hodgkin-Lymphom + Chemo- & Bestrahlungstherapie: 2 x; immunoblastisches Non-Hodgkin-Lymphom IE + Chemo- & Bestrahlungstherapie: 1 x; V. a. primär kombiniertes Immundefizienzsyndrom: 1 x;			
Hämatologisches System	Keine Angabe			
Skelett & Gelenke	Degenerative Gelenkveränderungen: 10 x; Dupuytren'sche Kontraktur beidseits: 1 x; Patient benötigt Gehwagen: 1 x; Tietze-Syndrom: 1 x			
Nervensystem	Multiple Sklerose (rollstuhlpflichtig) & links-fokale Anfälle: 1 x; Meningitis nach Pockenimpfung mit Teilparese u. Muskelatrophie der unteren Extremitäten: 1 x; zwei Insulte mit konsekutiver homonymer Hemianopsie nach hypertensiver Krise: 1 x; lymphozytäre Meningitis: 1 x.			
Sonstige	Mamma-CA einseitig mit Z. n. Ablatio + Bestrahlungstherapie: 2 x; Herpes zoster generalisatus: 1 x; Adipositas per magna: 5 x; Schwangerschaft in 30. bzw. 36. Woche bei Diagnosestellung des M. Hodgkin: je 1x.			

3.1.2.2 SUBKLINISCHE BEGLEITERKRANKUNGEN

Bei den subklinischen Begleiterkrankungen stellte sich heraus, daß 116 Patienten (92,8 %) keine und acht Patienten (6,4 %) eine subklinische Begleiterkrankung hatten. Nur ein Patient (0,8 %) hatte zwei subklinische Begleiterkrankungen.

Auf Grund der niedrigen Frequenz der subklinischen Begleiterkrankung schien es uns sinnvoll, sie in der Tabelle 6 auf Seite 42 aufzulisten. Die weitere Analyse erwies sich auf Grund der niedrigen subklinischen Begleiterkrankungshäufigkeit als nicht relevant.

Tabelle 6 Subklinische Begleiterkrankungen

Anzahl der Begleiterkrankungen	Alle Patienten	Prozentsatz
Keine	116	92,8 %
Eine	8	6,4 %
≥ Zwei	1	0,8 %
Atmungsorgane	1	
Gastrointestinaltrakt	2	
Endokrines System	3	
Sonstige	4	

3.2 LYMPHOMCHARAKTERISTIKA

Die betrachteten Lymphomcharakteristika sind in Tabelle 7 auf Seite 46 in Bezug zum gesamten Patientenstamm und in Abhängigkeit von den einzelnen Altersklassen dargestellt.

3.2.1 LYMPHOMHISTOLOGIE

Die Histologie bezieht sich auf die Subklassifikation des histologischen Präparates nach Lukes und Butler [5] in der Modifikation von Rye [6, 7] (siehe Abschnitt 'Historischer Überblick' auf Seite 13).

Am häufigsten fand sich der nodulär sklerosierende Typ mit 55,2 % (n = 69), gefolgt vom Mischtyp mit 28,0 % (n = 35), der lymphozytenreichen Form (8 %, n = 10) und der seltenen, lymphozytenarmen Form mit 2,4 % (n = 3). Diese Verteilung war in den einzelnen Altersklassen in etwa gleichbleibend (siehe Tabelle 7 auf Seite 46).

Nicht klassifizierbar waren zwei histologische Präparate (1,6 %). Auf Grund der fehlenden Angaben konnten sechs Patienten (n = 4,8 %) nicht bei der Einteilung ihrer histologischen Subklassifikation berücksichtigt werden.

3.2.2 LYPHOMSTADIUM

Bei der Untersuchung der Tumorstadien nach Ann Arbor stellte sich heraus, daß sich 15,2 % der Patienten (n = 19) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Stadium I befanden.

Das häufigste Stadium, in dem sich die Patienten bei Diagnosestellung befanden, war das Stadium II mit 55,2 % (n = 69). Betrachtet man die Verteilung des Stadiums II auf die Altersklassen, so ergibt sich dort der Anteil von 66,7 % (n = 34) in der untersten, 52,3 % (n = 23) in der mittleren und 40 % (n = 12) in der höchsten Altersklasse.

Das Stadium III war mit 20,8 % (n = 26) bei Diagnosestellung am zweithäufigsten vertreten.

Das höchste Stadium, Stadium IV, war mit 8,8 % (n = 11) am seltensten vertreten.

Diese Häufigkeitsverteilung fand sich auch in den einzelnen Altersklassen wieder; es herrschte keine Signifikanz.

Bei etwa drei Vierteln der Patienten (70,4 %, n = 88) wurde das Hodgkin-Lymphom also in einem niedrigen Tumorstadium (I – II nach Ann Arbor) diagnostiziert. Ein gutes Viertel der Patienten (29,6 %, n = 37) befand sich bei Diagnosestellung des Morbus Hodgkin in den höheren Stadien (III – IV nach Ann Arbor).

3.2.3 SYMPTOMSTATUS

Ein Drittel der Patienten (33,6 %, n = 42) litt an einer mit der Tumorerkrankung einhergehenden B-Symptomatik. Auf die Altersklassenunterteilung bezogen, hatten 27,5 % (n = 14) der niedrigsten, 36,4 % (n = 16) der mittleren und 40 % (n = 12) der höchsten Altersklasse eine B-Symptomatik aufgewiesen. Diese zunehmende Tendenz zur höchsten Altersklasse hin war aber nicht signifikant.

3.2.4 TUMORLOKALISATION

Bei der Unterscheidung von nodalen und extranodalen Tumorlokalisationen bei Diagnosestellung fanden sich im gesamten Patientenkollektiv 75,2 % (n = 94) mit nodalen Tumorlokalisationen. Nur 24,8 % (n = 31) wiesen extranodale Lokalisationen auf (siehe Tabelle 7 auf Seite 46). Die Verteilung der nodalen und extranodalen Lokalisation des Gesamtkollektivs fand sich auch in den Altersklassen wieder. Signifikante Unterschiede bestanden nicht.

3.2.5 BLUTKÖRPERCHEN-SENKUNGSGESCHWINDIGKEIT

Als weiteres Tumorcharakteristikum wurde die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG) untersucht. Die BSG war erhöht, wenn sich der Patient in einem A-Symptom-Status befand und die BSG ≥ 50 mm/h oder sich der Patient in einem B-Symptom-Status und die BSG ≥ 25 mm/h betrug. Diese Grenzen waren durch die Studien der *DHSG* festgelegt worden.

Bei 40 % der Gesamtgruppe (n = 50) konnte nach den oben definierten Kriterien eine BSG-Erhöhung festgestellt werden. Von 10,4 % der Gesamtgruppe (n = 13) lagen keine Werte vor. Am häufigsten war die BSG in der mittleren Altersklasse erhöht (47,7 %, n = 21). Darauf folgten die höchste Altersgruppe mit 40 % (n = 12) und die niedrigste mit 33,3 % (n = 17). Die Unterschiede in den Gruppen wiesen keine Signifikanz auf.

3.2.6 TUMORGRÖßE

Ein Bulky disease lag vor, wenn ein massiver Lymphknotenbefall eines Lymphknotens ≥ 5 cm im größten Durchmesser oder ein Konglomerattumor mit ≥ 5 cm im größten Durchmesser bestand.

Dieser Zustand lag bei Diagnosestellung bei 37,6 % ($n = 47$) der Patienten vor. Davon hatten 31,2 % ($n = 39$) eine Bulky disease-Lokalisation und 6,4 % ($n = 8$) zwei Lokalisationen dieser definierten Tumorgröße.

Die Patienten der niedrigsten Altersgruppe hatten am häufigsten ein Bulky disease (43,1 %, $n = 22$). Kurz danach folgte die mittlere Altersgruppe (40,9 %, $n = 18$). In der höchsten Altersklasse lag bei 23,4 % ($n = 7$) ein Bulky disease vor. Diese Unterschiede waren nach dem Chi-Quadrat-Test nicht signifikant.

3.2.7 GROßER MEDIASTINALTUMOR

Bei 10,4 % ($n = 13$) der Gesamtpatientengruppe fand sich ein Mediastinaltumor, der \geq ein Drittel des maximalen Thoraxquerdurchmessers betrug und als Risikofaktor einzustufen war. Auf die Altersklassen gesehen, hatten 11,7 % ($n = 6$) in der niedrigsten, 11,4 % ($n = 5$) in der mittleren und 6,7 % ($n = 2$) in der höchsten Altersgruppe einen großen Mediastinaltumor dieser definierten Größe. Eine Signifikanz bestand nicht.

3.2.8 ANZAHL DER BEFALLENEN LYMPHKNOTENAREALE ≥ 3

Ein weiterer Punkt der Tumorcharakterisierung bestand in der Untersuchung der befallenen Lymphknotenareale, die als ein Risikofaktor zählten, wenn sie einen Wert von ≥ 3 Arealen einnahmen. In diese Gruppe der Patienten mit ≥ 3 befallenen Lymphknotenareale gehörten 34,4 % ($n = 43$) des Gesamtpatientenkollektivs. Dieser Wert fand sich auch ohne große Abweichung in der jüngsten und höchsten Altersklasse wieder (37,7 % ($n = 19$) vs. 36,7 % ($n = 11$)), während in der mittleren Altersgruppe der Wert nur 29,5 % ($n = 13$) betrug. Ein signifikanter Unterschied nach dem Chi-Quadrat-Test konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 7 Lymphomcharakteristika

Begleiterkrankungen	Alle Patienten n=125 (100 %)	Verteilung der Patienten nach Altersgruppe		
		Patienten < 30 Jahre n=51 (40,8 %)	Patienten 30 bis < 50 Jahre n=44 (35,2 %)	Patienten ≥ 50 Jahre n=30 (24,0 %)
• Histologie:				
– Nodulär sklerosierender Typ	69 (55,2 %)	29 (56,9 %)	26 (59,0 %)	14 (46,7 %)
– Mischtyp	35 (28,0 %)	16 (31,4 %)	12 (27,3 %)	7 (23,3 %)
– Lymphozytenreicher Typ	10 (8,0 %)	4 (7,8 %)	3 (6,8 %)	3 (10,0 %)
– Lymphozytenarmer Typ	3 (2,4 %)	0 (0,0 %)	1 (2,3 %)	2 (6,7 %)
– Nicht klassifizierbar	2 (1,6 %)	0 (0,0 %)	1 (2,3 %)	1 (3,3 %)
– Keine Angaben	6 (4,8 %)	2 (3,9 %)	1 (2,3 %)	3 (10,0 %)
• Ausbreitungsstadium nach Ann Arbor:				
– Stadium I	19 (15,2 %)	6 (11,8 %)	6 (13,6 %)	7 (23,3 %)
– Stadium II	69 (55,2 %)	34 (66,7 %)	23 (52,3 %)	12 (40,0 %)
– Stadium III	26 (20,8 %)	8 (15,7 %)	10 (22,7 %)	8 (26,7 %)
– Stadium IV	11 (8,8 %)	3 (5,9 %)	5 (11,4 %)	3 (10,0 %)
• Symptomstatus:				
– Status A	83 (66,4 %)	37 (72,5 %)	28 (63,6 %)	18 (60,0 %)
– Status B	42 (33,6 %)	14 (27,5 %)	16 (36,4 %)	12 (40,0 %)
• Lokalisation bei Diagnose:				
– Nodal	94 (75,2 %)	38 (74,5 %)	34 (77,3 %)	22 (73,3 %)
– Extranodal	31 (24,8 %)	13 (25,5 %)	10 (22,7 %)	8 (26,7 %)
• BSG-Erhöhung:				
– Nein	62 (49,6 %)	32 (62,7 %)	16 (36,4 %)	14 (46,7 %)
– Ja	50 (40,0 %)	17 (33,3 %)	21 (47,7 %)	12 (40,0 %)
– Keine Angaben	13 (10,4 %)	2 (3,9 %)	7 (15,9 %)	4 (13,3 %)
• Tumorgöße:				
– Kein Bulky disease	78 (62,4 %)	29 (56,9 %)	26 (59,1 %)	23 (76,7 %)
– Bulky disease	47 (37,6 %)	22 (43,1 %)	18 (40,9 %)	7 (23,4 %)
– 1 Lokalisation	39 (31,2 %)	20 (39,2 %)	14 (31,8 %)	5 (16,7 %)
– 2 Lokalisationen	8 (6,4 %)	2 (3,9 %)	4 (9,1 %)	2 (6,7 %)
• Großer Mediastinaltumor (≥ 1/3 des max. Thoraxquerdurchmessers):				
– Ja	13 (10,4 %)	6 (11,7 %)	5 (11,4 %)	2 (6,7 %)
• Befallene Lymphknotenareale ≥ 3:				
– Ja	82 (65,6 %)	32 (62,7 %)	31 (70,5 %)	19 (63,3 %)
– Nein	43 (34,4 %)	19 (37,7 %)	13 (29,5 %)	11 (36,7 %)

3.2.9 NODALE LYMPHOMMANIFESTATIONEN

Im Rahmen der Tumorcharakterisierung interessierte uns auch, welche Organe bzw. Lymphknotenstationen befallen waren und ob Auffälligkeiten oder Beziehungen zum Alter oder Stadium bestanden. Die einzelnen Auflistungen und Daten finden sich in Tabelle 8 auf Seite 49 und Tabelle 9 auf Seite 50. Es ließen sich keine statistisch signifikanten Beziehungen feststellen.

3.2.9.1 NODALE LYMPHOMMANIFESTATIONEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER

Die am häufigsten gefundenen nodalen Lymphommanifestationen wurden im Bereich der zervikalen sowie der supra- und infraklavikulären Lymphknotenstationen gefunden. Aus diesem Lokalisationsbereich hatten 74 Patienten (59,2 %) des Gesamtkollektivs eine Lymphomlokalisierung, 16 Patienten (12,8 %) wiesen sogar zwei Lymphomlokalisierungen aus diesem Bereich auf. Betrachtete man diese Lymphommanifestationsorte in Abhängigkeit zu den Altersklassen und deren Häufigkeitsverteilung, so ließ sich erkennen, daß 86,2 % (n = 44) der Patienten aus der untersten Altersgruppe mindestens eine Lymphomlokalisierung aus dem zervikalen, supra- und infraklavikulären Lymphknotenareal aufwiesen. Von den Patienten der mittleren Altersklasse hatten 68,2 % (n = 30) mindestens eine Lymphomlokalisierung aus diesem Lymphknotengebiet. Auf alle Manifestationsorte gesehen, hatten die unterste und die mittlere Altersklasse in dem zervikalen, supra- und infraklavikulären Lymphknotengebiet ihre häufigste Lymphommanifestation. Die höchste Altersgruppe hatte in diesem Bereich mit 53,3 % (n = 16) ihre zweithäufigste Lymphommanifestation.

Der zweithäufigste Lymphommanifestationsort des Gesamtpatientenstammes lag im Bereich des Mediastinums und der Lungenhili (61,6 %, n = 77). 68 Patienten (54,4 %) des Gesamtkollektivs hatten im Mediastinum eine Lymphomlokalisierung, und neun Patienten (7,2 %) hatten sowohl im Mediastinum als auch am Lungenhilus eine Lymphommanifestation.

Auf die Altersklassen bezogen, ergab sich, daß 62,7 % (n = 32) der Patienten der niedrigsten Altersklasse ein Lymphom im Mediastinum bei Diagnosestellung hatten. In der mittleren Altersklasse hatten 52,3 % (n = 23) ein Mediastinallymphom und 9,1 % (n = 4) gleichzeitig ein Lymphom im Mediastinum und am Lungenhilus. Betrachtet man alle Lymphommanifestationsorte zueinander, so hatte die unterste und mittlere Altersklasse im Bereich des Mediastinum und der Lungenhili ihre zweithäufigste Lymphommanifestation. Die höchste Altersklasse hatte, auf alle Lymphommanifestationsorte gesehen, im Bereich des Mediastinums und der Lungenhili die größte Häufigkeit der Lymphomlokalisierung, denn 43,3 % (n = 13) hatten ein Lymphom im Mediastinum, und 16,7 % (n = 5) hatten ein Lymphom im Mediastinum und am Lungenhilus.

3.2.9.2 NODALE LYMPHOMMANIFESTATIONEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM ANN ARBOR-STADIUM

Betrachtet man die Lymphommanifestationsorte in Abhängigkeit vom Ann Arbor-Stadium bei Diagnosestellung, so fällt auf, daß bei 78,9 % der Patienten (n = 90), die sich im Stadium I befanden, Lymphome im Kopf-/Halsbereich und in den Axillen diagnostiziert wurden. Waren die anderen Lymphommanifestationsorte betroffen, so lag meistens ein schon höheres Stadium vor. Die Lymphommanifestationsorte im Zervikal-, Supra- und Infraklavikularbereich (63,8 %, n = 44) sowie im Mediastinum und am Lungenhilus (63,8 %, n = 44) waren bei den Patienten im Stadium II am häufigsten vertreten. Waren die Lymphknoten der Paravertebral-/Retroperitonealregion des Abdomens sowie des Mesenteriums und des Mesoiliums befallen, lag immer ein Stadium > II vor. Bei den Patienten, die sich im Stadium III befanden, war die mediastinale und hiläre Lymphknotenmanifestation mit 69,2 % (n = 18) die Lokalisation, die sich am häufigsten in diesem Stadium manifestierte. Am zweithäufigsten waren die Lymphome in der Kopf-/Halsregion im Stadium III aufzufinden (57,6 %, n = 16)

Im Stadium III traten Lymphome am häufigsten in der Paraaortal-, Iliakal- und Parakavalregion (46,2 %, n = 12) sowie in der Milz (34,6 %, n = 9) auf.

Im Stadium IV, in dem ein disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe vorliegt, waren am häufigsten noch zusätzlich die Lymphknoten der Kopf-/Halsregion und die Lymphknoten des Mediastinums und der Lungenhili mit je 81,8 % (n = 9) beteiligt. Die weiter in größerer Häufigkeit hinzukommenden Lymphomlokalisationen im Stadium IV waren die Lymphome der Paraaortal-, Parakaval- und Iliakalregion (45,5 %, n = 5) und der Lymphombefall der Milz (36,4 %, n = 4).

Tabelle 8 Nodale Manifestationsorte in Abhängigkeit vom Alter

Manifestationsorte	Alle Fälle	1 Lokalisation			2 Lokalisationen		
		Pat. < 30 Jahre n=51	Pat. 30 bis < 50 Jahre n=44	Pat. ≥ 50 Jahre n=30	Pat. < 30 Jahre n=51	Pat. 30 bis < 50 Jahre n=44	Pat. ≥ 50 Jahre n=30
Zervikal, supra- und infraklavikulär	90	37 (72,5 %)	27 (61,4 %)	10 (33,3 %)	7 (13,7 %)	3 (6,8 %)	6 (20,0 %)
Nuchal, submental, submandibulär, kranial	8	5 (9,8 %)	1 (2,3 %)	1 (3,3 %)	0 (0,0 %)	1 (2,3 %)	0 (0,0 %)
Axillär	29	12 (23,5 %)	9 (20,5 %)	8 (26,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Hilär, mediastinal	77	32 (62,7 %)	23 (52,3 %)	13 (43,3 %)	0 (0,0 %)	4 (9,1 %)	5 (16,7 %)
Paraaortal, iliakal, parakaval	22	5 (9,8 %)	10 (22,7 %)	7 (23,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Paravertebral, retro- peritoneal	7	1 (2,0 %)	4 (9,1 %)	2 (6,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Mesenterial, Mesoilium	2	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)	1 (3,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Inguinal	15	2 (3,9 %)	8 (18,2 %)	5 (16,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Milz	16	5 (9,8 %)	7 (15,9 %)	4 (13,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Abdominal	6	1 (2,0 %)	2 (4,5 %)	3 (10,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Tabelle 9 Nodale Manifestationsorte in Abhängigkeit vom Ann Arbor-Stadium

Manifestationsorte	Alle Fälle	1 Lokalisation				2 Lokalisationen			
		Stadium				Stadium			
		I n=19	II n=69	III n=26	IV n=11	I n=19	II n=69	III n=26	IV n=11
Zervikal, supra- und infraklavikulär	90	8 (42,1 %)	44 (63,8 %)	14 (53,8 %)	8 (72,7 %)	0 (0,0 %)	10 (14,5 %)	5 (19,2 %)	1 (9,1 %)
Nuchal, submental, submandibulär, kranial	8	2 (10,5 %)	5 (7,2 %)	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)
Axillär	29	5 (26,3 %)	13 (18,8 %)	8 (30,8 %)	3 (27,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Hilär, mediastinal	77	1 (5,2 %)	44 (63,8 %)	17 (65,4 %)	6 (54,5 %)	0 (0,0 %)	5 (7,2 %)	1 (3,8 %)	3 (27,3 %)
Paraaortal, iliakal, parakaval	22	0 (0,0 %)	5 (7,2 %)	12 (46,2 %)	5 (45,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Paravertebral, retroperitoneal	7	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	6 (23,1 %)	1 (9,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Mesenterial, Mesoilium	2	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (7,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Inguinal	15	1 (5,3 %)	6 (8,7 %)	6 (23,1 %)	2 (18,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Milz	16	0 (0,0 %)	3 (4,3 %)	9 (34,6 %)	4 (36,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Abdominal	6	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	6 (23,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

3.2.10 EXTRANODALE LYMPHOMMANIFESTATIONEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER UND ANN ARBOR-STADIUM

Extranodale Manifestationsorte hatten 31 Patienten (24,8 %) unseres Kollektivs. Die häufigste extranodale Manifestation wurde in der Lunge gefunden. Dort hatten zehn Patienten (32,3 %) ein Lymphom. Auf die Altersgruppe gesehen, gab es hier eine fast gleiche Verteilung.

Dem Stadium II nach Ann Arbor wurden fünf Patienten (7,2 %) zugewiesen, dem Stadium III ein Patient (n = 3,8 %) und dem Stadium IV vier Patienten (36,4 %). Am zweithäufigsten waren die Weichteile bei acht Patienten (n = 25,8 %) und die Knochen bei sieben Patienten (n = 22,6 %) durch den Tumor infiltriert.

Auf die Altersklassen gesehen, hatten die Patienten der niedrigsten Altersgruppe bei den Weichteilmanifestationen ihre größte Häufigkeit (9,8 %, n = 5). Der Knochenbefall war in der untersten (5,8 %) und mittleren Altersklasse (6,8 %) bei je drei Patienten diagnostiziert worden. Bei der Stadieneinteilung fiel kein Patient, der an einer Weichteilinfiltration litt, in das Stadium IV. Von den sieben Patienten (22,6 %), die einen Knochenbefall aufwiesen, wurden vier Patienten (5,8 %) dem Stadium II zugeteilt, die übrigen drei Patienten verteilten sich gleich über die anderen Stadien.

Die Leberinfiltration machte bei den extranodalen Manifestationen einen Anteil von 12,9 % (n = 4) aus. Zwei Patienten (4,5 %) gehörten der mittleren Altersgruppe an, die anderen beiden kamen aus der niedrigsten und der höchsten Altersklasse (n = je 1, 2,0 % bzw. 3,3 %). Die Patienten, die eine Lymphommanifestation in der Leber aufwiesen, wurden auf Grund ihres Stagings alle ins Stadium IV nach Ann Arbor zugeteilt. Je ein Patient der beiden höheren Altersklassen (2,3 % bzw. 3,3 %) wies einen Knochenmarkbefall bei Diagnosestellung auf. Auf Grund des Knochenmarkbefalls wurden sie, unabhängig davon, ob noch andere Organe befallen waren, dem Stadium IV zugeordnet.

Weitere Einzelheiten sind Tabelle 10 auf Seite 51 und Tabelle 11 auf Seite 52 zu entnehmen.

Tabelle 10 Extranodale Manifestationsorte in Bezug zum Alter

Manifestationsorte	Fälle n=31	Verteilung der Patienten nach Altersgruppe		
		Patienten < 30 Jahre n=51	Patienten 30 bis < 50 Jahre n=44	Patienten ≥ 50 Jahre n=30
Lunge	10	4	3	3
Weichteile	8	5	1	2
Knochen	7	3	3	1
Leber	4	1	2	1
Knochenmark	2	0	1	1

Tabelle 11 Extranodale Manifestationsorte in Bezug zum Ann Arbor-Stadium

Manifestationsorte	Fälle n=31	Stadium I n=19	Stadium II n=69	Stadium III n=26	Stadium IV n=11
Lunge	10	0	5	1	4
Weichteile	8	2	3	3	0
Knochen	7	1	4	1	1
Leber	4	0	0	0	4
Knochenmark	2	0	0	0	2
Weichteile: Infiltration der Interkostalmuskulatur: 4 x; Infiltration der Halsmuskulatur: 2 x; Weichteilinfiltration der Ellenbeuge: 1 x; Weichteilinfiltration des Oberarmes: 1 x					
Knochen: Infiltration des Os ilium: 1 x; Infiltration der Thoraxwand: 1 x; Infiltration des Humerus: 1 x; Infiltration des Iliosakralgelenkes: 1 x; Infiltration des Darmbeins, Sitzbeins und Trochanter majors: 1 x; Infiltration des Sternums: 2 x					

3.3 THERAPIECHARAKTERISTIKA

3.3.1 ... IN BEZUG AUF ALTER UND STADIUM NACH ANN ARBOR

Betrachtet man die Häufigkeiten der durchgeführten Therapiearten, so stellt sich heraus, daß von 125 Patienten 12 Patienten (9,6 %) mit einer alleinigen Chemotherapie behandelt wurden. Bei 31 Patienten (24,8 %) wurde eine alleinige Bestrahlungstherapie verabreicht. Am häufigsten wurde eine Chemotherapie in Verbindung mit einer konsolidierenden Strahlentherapie bei 82 Patienten (65,6 %) durchgeführt.

Die alleinige Chemotherapie wurde am häufigsten bei Patienten durchgeführt, die sich im Stadium III (19,2 %, n = 5) und Stadium IV (36,4 %, n = 4) nach Ann Arbor befanden. Die alleinige Strahlentherapie wurde nur bei Patienten durchgeführt, die sich in einem Stadium I (63,2 %, n = 12) und Stadium II (27,5 %, n = 19) befanden. Eine kombinierte Chemo- und Bestrahlungstherapie machte bei den Patienten im Stadium I einen Anteil von 31,6 % (n = 6) aus. Im Stadium II wurden 48 von 69 Patienten (69,6 %), im Stadium III 21 von 26 Patienten (80,8 %) und im Stadium IV sieben von 11 Patienten (36,4 %) mit einer Chemotherapie und einer konsolidierenden Strahlentherapie behandelt.

Betrachtet man die angewandten Therapiestrategien in den einzelnen Altersgruppen, so läßt sich erkennen, daß unabhängig vom Alter der Patienten die kombinierte Chemo- und Strahlentherapie die bevorzugte Behandlungsmethode war. Die alleinige Strahlentherapie wurde am häufigsten in der untersten Altersklasse durchgeführt (33,3 %, n = 17). Ihre Anwendungshäufigkeit in Bezug auf die Altersklassen sinkt über die mittlere (20,5 %, n = 9) zur höchsten Altersklasse (16,7 %, n = 5) hin.

Bei der alleinigen Chemotherapie ist das Häufigkeitsverhältnis der Strahlentherapie genau entgegengesetzt. In der höchsten Altersklasse wurden dort in Bezug auf die alleinige Chemotherapie die meisten Patienten behandelt (20,0 %, n = 6). Der Anteil der Patienten nimmt über die mittlere Altersklasse (9,1 %, n = 4) zur untersten Altersklasse (3,9 %, n = 2) hin ab.

Weitere Einzelheiten sind in Tabelle 12 auf Seite 53 und Tabelle 13 auf Seite 54 enthalten.

Tabelle 12 Therapiecharakteristika in Bezug auf das Stadium nach Ann Arbor

Therapieart	Alle Patienten n=125	Stadium I n=19	Stadium II n=69	Stadium III n=26	Stadium IV n=11
Chemotherapie	12 (9,6 %)	1 (5,3 %)	2 (2,9 %)	5 (19,2 %)	4 (36,4 %)
Radiatio	31 (24,8 %)	12 (63,2 %)	19 (27,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Chemotherapie und Radiatio	82 (65,6 %)	6 (31,6 %)	48 (69,6 %)	21 (80,8 %)	7 (63,6 %)

Tabelle 13 Therapiecharakteristika in Bezug auf das Alter

Therapieart	Alle Patienten n=125	Verteilung der Patienten nach Altersgruppe		
		Patienten < 30 Jahre n=51	Patienten 30 bis < 50 Jahre n=44	Patienten ≥ 50 Jahre n=30
Chemotherapie	12 (9,6 %)	2 (3,9 %)	4 (9,1 %)	6 (20,0 %)
Radiatio	31 (24,8 %)	17 (33,3 %)	9 (20,5 %)	5 (16,7 %)
Chemotherapie und Radiatio	82 (65,6 %)	32 (62,7 %)	31 (70,5 %)	19 (63,3 %)

3.3.2 THERAPIEINTENSITÄT

Unser besonderes Interesse galt nicht nur der Untersuchung der angewandten Therapieformen, sondern auch der hierbei involvierten Therapieintensität. Die Einteilung der Therapie in die verschiedenen Therapieintensitätsbereiche ('normal', 'erniedrigt', 'erhöht'), und die entsprechenden Einzelheiten finden sich im Abschnitt 2.5.1, 'Einteilung in drei Intensitätsgruppen'.

Die meisten Patienten wurden nach ihrer der Stadieneinteilung entsprechenden normalen Therapieintensität behandelt (70,4 %, n = 88). Zu einer gesteigerten Intensität der Therapie kam es bei 22,4 % (n = 28) der Patienten. Bei 7,2 % (n = 9) der Behandlungen wurde eine verminderte Therapieintensität verabreicht.

In unserem Patientenkollektiv brachen drei Patienten (2,4 %) die Therapie vorzeitig ab, und zwei Patienten verstarben während der Initialtherapie (1,6 %).

In der Gruppe der Patienten mit einer normal dosierten Therapie wurden in Anlehnung oder innerhalb des Studienprotokolls therapiert:

- 26 Patienten (29,5 %): Protokoll HD-4, Arm A und B,
- 25 Patienten (28,4 %): Protokoll HD-5, Arm A,
- neun Patienten (10,2 %): Protokoll HD-6, Arm A,
- sechs Patienten (6,8 %): Protokoll HD-7, Arm A,
- 15 Patienten (17,0 %): Protokoll HD-8, Arm A und Arm B,
- und sieben Patienten (10,2 %): Protokoll HD-9, Arm A.

Von den Patienten, die einer höher dosierte Therapie erhalten haben, wurden in Anlehnung an die oder innerhalb der Studie therapiert:

- 14 Patienten (50 %): Protokoll HD-5, Arm B,
- drei Patienten (10,7 %): Protokoll HD-6, Arm B,
- sechs Patienten (21,4 %) Protokoll HD-7, Arm B,
- und fünf Patienten (17,9 %): Protokoll HD-9, Arm B und Arm C.

Die genaueren Angaben zur Therapie der neun Patienten (7,2 %), die eine verminderte Therapieintensität verabreicht bekamen, finden sich im Abschnitt 2.5.1, 'Einteilung in drei Intensitätsgruppen'.

3.3.3 VERTEILUNG DER PATIENTEN NACH ALTERSGRUPPEN

Die Verteilung unterschiedlicher Therapieintensitäten auf die Altersklassen wies keine Signifikanz auf. Die Therapieform mit normaler Dosierung war in allen drei Altersklassen die Therapie, die am häufigsten angewandt wurde. In der untersten Altersgruppe wurden mit dieser Intensität 72,5 % (n = 37), in der mittleren Altersgruppe 65,9 % (n = 29) und in der höchsten Altersklasse 73,3 % (n = 22) der Patienten behandelt.

Die höher dosierten Therapien wurden häufiger in den beiden unteren Altersklassen verabreicht. Dort lag die Beteiligung der untersten Klasse bei 25,5 % (n = 13) und die der mittleren Altersklasse bei 25,0 % (n = 11). Von den Patienten der höchsten Altersklasse wurden 13,3 % (n = 4) mit dieser Therapiedosierung behandelt.

Betrachtet man die Verteilung der verminderten Therapien auf die Altersklassen, so zeigt sich, daß ein Patient (2,0 %) der untersten, vier Patienten (9,1 %) der mittleren und vier Patienten (13,3 %) der höchsten Altersklasse diesem Bereich zugeteilt wurden. Zu diesem Ergebnis ist anzumerken, daß der Patient der untersten Altersklasse nicht initial mit einer verminderten Therapiedosis behandelt wurde, sondern auf Grund seines vorzeitigen Therapieabbruchs in diese Gruppe eingeteilt wurde. Von den vier Patienten der mittleren Altersgruppe wurden zwei Patienten auf Grund ihres vorzeitigen Therapieabbruchs und der damit verbundenen verminderten Chemotherapeutikaverabreichung in diese Gruppe aufgenommen. Bei einem Patienten wurde im Stadium II B mit Risikofaktor (BSG-Erhöhung) statt zweimal COPP/ABVD nur dreimal COPP verabreicht. Über die Gründe, warum hier eine vermindert dosierte Therapie durchgeführt wurde, lagen keine Angaben vor. Bei einem Patienten der mittleren Altersklasse wurde die Therapie nach dreimal COPP/ABV/IMEP statt geplanter vier Zyklen auf Grund lang anhaltender Leukozytopenie abgebrochen und später eine konsolidierende Bestrahlung angeschlossen. Nur bei den vier Patienten der höchsten Altersklasse wurde als initialer Therapieansatz eine vermindert dosierte Therapie auf Grund von Alter und Vorerkrankungen eingeleitet und durchgeführt.

Weitere Details sind Tabelle 14 auf Seite 57 und Tabelle 15 auf Seite 57 zu entnehmen.

Tabelle 14 Häufigkeit der verschiedenen Therapieintensitäten

Therapieintensität	Alle Patienten n=125 (100 %)	Verteilung der Patienten nach Altersgruppe		
		Patienten < 30 Jahre n=51 (40,8 %)	Patienten 30 bis < 50 Jahre n=44 (35,2 %)	Patienten ≥ 50 Jahre n=30 (24,0 %)
Verminderte Intensität	9 (7,2 %)	1 (2,0 %)	4 (9,1 %)	4 (13,3 %)
Normale Intensität	88 (70,4 %)	37 (72,5 %)	29 (65,9 %)	22 (73,3 %)
Erhöhte Intensität	28 (22,4 %)	13 (25,5 %)	11 (25,0 %)	4 (13,3 %)

Tabelle 15 Häufigkeit der verschiedenen Protokolle

Therapieintensität	Alle Patienten n=125 (100 %)	Verminderte Schemata	Protokolle										
			HD-4 A/B	HD-5 A	HD-6 A	HD-7 A	HD-8 A/B	HD-9 A	HD-5 B	HD-6 B	HD-7B	HD-9 B/C	
Normale Intensität	88 (70,4 %)		26	25	9	6	15	7					
Verminderte Intensität	9 (7,2 %)	9											
Erhöhte Intensität	28 (22,4 %)									14	3	6	5

3.4 THERAPIEERGEBNISSE

Nach Abschluß der Therapie befanden sich von allen 125 Patienten 103 Patienten in einer kompletten Remission. Dies entspricht einer Remissionsrate von 82,4 %. Eine partielle Remission erlangten sieben Patienten (5,6 %) nach Abschluß der Initialtherapie. Es gab zehn Patienten (8,0 %), die unter der Initialtherapie eine Tumorprogression aufwiesen. Ein Patient (0,8 %) wurde bei Abschluß der Therapie als 'no change'-Patient eingestuft, und zwei Patienten (1,6 %) verstarben unter der Initialtherapie. Von zwei Patienten (1,6 %) lagen uns keine Abschlußergebnisse vor, da sie nicht mehr vorstellig wurden und 'lost to follow up' sind.

Von den 103 Patienten, die sich nach Abschluß der Therapie in einer kompletten Remission befanden, erlitten 12 Patienten (11,7 %) ein Rezidiv. Bei sechs Patienten (85,7 %), die sich nach Abschluß der Therapie in partieller Remission befanden, kam es innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten zu einem Fortschreiten des Tumorwachstums. Eine Patientin (14,3 %) verstarb fünf Monate nach Therapieende des Hodgkin-Lymphoms an einem Rezidiv eines Mammakarzinoms.

Weitere Einzelheiten gemäß Tabelle 16 auf Seite 58, Tabelle 17 auf Seite 59 sowie Abbildung 1 auf Seite 59.

Tabelle 16 Therapieergebnisse

Therapieergebnisse	Alle Patienten n=125
Komplette Remission	103 (82,4 %)
Partielle Remission	7 (5,6 %)
Progredienz	10 (8,0 %)
No Change	1 (0,8 %)
Tod während Initialtherapie	2 (1,6 %)
Lost to Follow-up	2 (1,6 %)

Abbildung 1 Therapieergebnisse

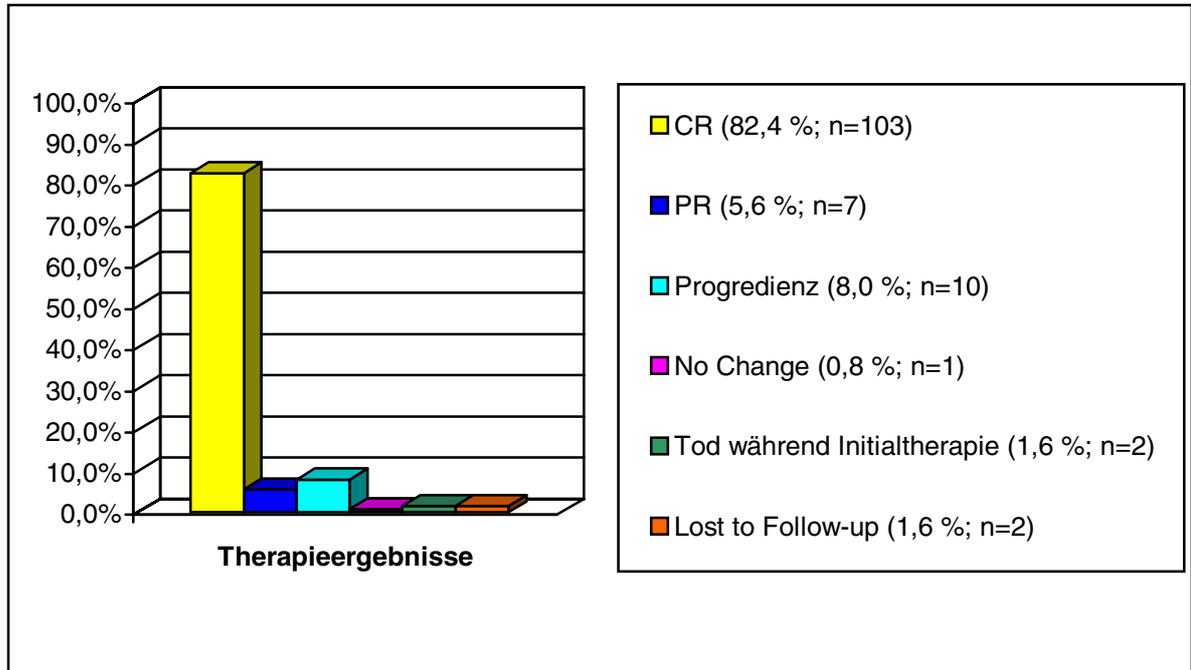


Tabelle 17 Therapieergebnisse in Abhängigkeit vom Alter

Therapieergebnisse	Alle Patienten n=125	Verteilung der Patienten nach Altersgruppe		
		Patienten < 30 Jahre n=51	Patienten 30 bis < 50 Jahre n=44	Patienten ≥ 50 Jahre n=30
Komplette Remission	103 (82,4 %)	44 (86,3 %)	37 (84,1 %)	22 (73,3 %)
Partielle Remission	7 (5,6 %)	2 (3,9 %)	2 (4,5 %)	3 (10,0 %)
Progredienz	10 (8,0 %)	1 (2,0 %)	4 (9,1 %)	5 (16,7 %)
No Change	1 (0,8 %)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Tod während Initialtherapie	2 (1,6 %)	2 (3,9 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Lost to Follow-up	2 (1,6 %)	1 (2,0 %)	1 (2,3 %)	0 (0,0 %)

3.5 THERAPIENEBCNWKUNGEN

Zu Beginn unserer Arbeit entschieden wir uns, die Therapienebcnwkungen durch unsere Datenerhebung auszuwerten und deren Abhängigkeit und Beziehung zu den durchgeführten Therapien sowie den schon angesprochenen Lymphom- und Patientencharakteristika (Tabelle 3 auf Seite 37 und Tabelle 7 auf Seite 46) zu prüfen. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung konnten wir feststellen, daß die Therapienebcnwkungen der zur Behandlung des Morbus Hodgkin durchgeführten Therapien so selten waren, daß sie für unsere statistische Auswertung keinen wegweisenden Einfluß auf die zu untersuchenden Kriterien zeigten.

Trotzdem sollen an dieser Stelle die einzelnen erhobenen Therapienebcnwkungen genannt werden. An Nebenwirkungen kamen vor:

- Fieber (9 x),
- Pneumonie (3 x),
- Atemwegsinfekt / Bronchitis (6 x),
- Soor / Stomatitis (je 1 x),
- Mucositis (WHO-Grad I: 2 x, WHO-Grad III: 1 x),
- Ösophagitis (1 x),
- Diarrhoe (WHO-Grad I: 1 x, WHO-Grad II: 3 x),
- Leukozytopenie (Leukozyten < 2,5 /nl) (52 x),
- Thrombozytopenie (Thrombozyten < 80 /nl) (5 x),
- Strahlencolitis (1 x),
- Polyneuropathie (9 x),
- Gichtanfall (2 x).

3.6 RELATION VON PATIENTENCHARAKTERISTIKA, LYMPHOMCHARAKTERISTIKA UND THERAPIEANSPRECHEN

Die Patientencharakteristika (Tabelle 3 auf Seite 37) und die Lymphomcharakteristika (Tabelle 7 auf Seite 46) wurden univariat getestet mit

- der Rate kompletter Remissionen (Tabelle 18 auf Seite 79),
- der Dauer des Gesamtüberlebens (Abbildung 2 auf Seite 80 bis Abbildung 12 auf Seite 85,
- der Rezidivrate (Tabelle 20 auf Seite 86),
- und der Dauer des tumorfreien Überlebens (Abbildung 13 auf Seite 87 bis Abbildung 23 auf Seite 92).

3.6.1 ... IN BEZUG AUF DIE RATE KOMPLETTER REMISSIONEN

Drei Variablen zeigten einen statistisch signifikanten Einfluß auf die Rate kompletter Remissionen:

⇒ *Performance Status*

Betrachtet man die Rate kompletter Remissionen in Abhängigkeit vom Performance Status, zeigt sich, daß die Patienten mit einem guten Allgemeinzustand zu Beginn der Therapie eine signifikant höhere Remissionsrate aufwiesen (87,3 %, n = 89/102) als die Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (46,7 %, n = 7/15) oder mit einem stark reduzierten Allgemeinzustand (50 %, n = 1/2).

⇒ *Therapieintensität*

Patienten, bei denen eine verminderte Therapieintensität verabreicht wurde, kamen signifikant seltener (22,2 %, n = 2/9) in komplette Remission als jene Patienten, bei denen eine Therapie mit normaler (87,5 %, n = 77/88) oder in gesteigerter (85,7 %, n = 24/28) Dosisintensität durchgeführt wurde.

⇒ *Symptomstatus*

Bei der Überprüfung, ob der Symptomstatus Einfluß auf die Remissionsrate hatte, konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,01508$), denn 90,4 % ($n = 75/83$) der Patienten ohne Tumorallgemeinsymptome und nur 66,7 % ($n = 28/42$) der Patienten mit B-Symptomen erzielten nach Therapieende eine komplette Remission.

Keinen statistisch signifikanten Einfluß auf die Rate kompletter Remissionen hatten folgende Variablen:

⇒ *Alter*

Bei 44 von 51 Patienten < 30 Jahre (86,3 %), 37 von 44 Patienten \geq 30 Jahre bis < 50 Jahre (84,1 %) und 22 von 30 Patienten \geq 50 Jahre (73,7 %) lag nach Abschluß der Initialtherapie das Ergebnis einer kompletten Remission vor ($p = 0,08348$).

Mit zunehmendem Alter nahm der Anteil an Patienten mit partieller Remission zu. In der untersten Altersklasse befanden sich 3,9 % ($n = 2/51$), in der mittleren Altersklasse 4,5 % ($n = 2/44$) und in der höchsten Altersklasse 10 % ($n = 3/30$) nach Abschluß der initialen Therapie in diesem Zustand (siehe Tabelle 17 auf Seite 59).

Auch der Anteil der Patienten, deren Tumoren sich als therapieresistent erwiesen und unter der Therapie eine Progredienz zeigten, stieg mit zunehmendem Alter an. In der untersten Altersklasse erlitten 2,0 % ($n = 1/51$), in der mittleren Altersklasse 9,1 % ($n = 4/44$) und in der höchsten Altersklasse 16,7 % ($n = 5/30$) eine Progredienz (siehe Tabelle 17 auf Seite 59).

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den betrachteten Altersgruppen bezüglich der Therapieergebnisse finden.

⇒ *Ann Arbor Stadium*

Betrachtet man die Rate kompletter Remissionen in Bezug auf die Stadien nach Ann Arbor, so fällt auf, daß sie vom Stadium I mit 94,7 % (n = 18/19) über Stadium II mit 84,1 % (n = 58/69) und Stadium III mit 73,1 % (n = 19/26) bis zum Stadium IV auf 72,7 % (n = 8/11) abfällt. Eine Signifikanz bestand nicht (p = 0,08348).

⇒ *Nodale oder extranodale Tumorlokalisationen*

Die Unterschiede in den Remissionsraten bei Prüfung in Bezug auf die nodale oder extranodale Tumorlokalisation bei Diagnosestellung waren verschwindend gering (nodal: 81,9 %, n = 77/94; extranodal: 83,9 %, n = 26/31) (p = 0,23303).

⇒ *BSG*

Weiterhin prüften wir, ob die BSG-Erhöhung einen Einfluß auf die Remissionsrate hat. Es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied (p = 0,88974).

⇒ *Soziale Verhältnisse*

Bei Betrachtung der Remissionsrate in Abhängigkeit vom sozialen Status konnte man keinen signifikanten Unterschied feststellen (p = 0,09234). Das höchste Remissionsratenergebnis erzielten die Patienten, die nicht allein lebten und sich allein versorgen konnten (85,2 %, n = 46/54).

⇒ *Therapieart und klinisch manifeste Begleiterkrankungen*

Auch bei der Prüfung der Einflußvariablen 'Therapieart' und 'klinisch manifeste Begleiterkrankungen' konnte kein signifikanter Wert festgestellt werden (p = 0,0719 bzw. p = 0,08467).

3.6.2 ... IN BEZUG AUF DAS GESAMTÜBERLEBEN ALLGEMEIN

Bei dem unseren Ergebnissen zugrunde liegenden Beobachtungszeitraum mit einem Median von 31,9 Monaten, einem Mittelwert von 43,5 Monaten, einem Minimum von 5,0 Monaten und einem Maximum 122,9 Monaten lag das Dreijahresüberleben aller Patienten bei 85,3 % ($\pm 3,6$ %), das Fünfjahresüberleben aller Patienten bei 81,6 % ($\pm 4,2$ %) und das Zehnjahresüberleben bei 77,3 % ($\pm 5,8$ %) (siehe Abbildung 2 auf Seite 80).

3.6.2.1 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER

Bei dem Vergleich der Überlebenskurven der einzelnen Altersklassen untereinander zeigte sich, daß nach drei Jahren noch 92,9 % ($\pm 4,0$ %) der in der unteren Altersklasse, 86,9 % ($\pm 5,5$ %) der in der mittleren Altersklasse und nur noch 68,7 % ($\pm 10,0$ %) der in der höchsten Altersklasse befindlichen Patienten lebten. In der unteren Altersklasse sank der Wert nach fünf Jahren auf 84,4 % ($\pm 6,8$ %) ab und blieb in Bezug auf den weiteren Beobachtungszeitraum gleich. Bei den Patienten der mittleren Altersgruppe lag nach fünf Jahren das Gesamtüberleben noch bei 86,9 % ($\pm 5,5$ %). Nach einem siebenjährigen Beobachtungszeitraum fiel der Wert aber auf 79,0 % ($\pm 9,0$ %) ab und blieb für den restlichen Beobachtungszeitraum gleich. In der Gruppe der ältesten Patienten wurde mit einer Überlebensrate von 68,7 % ($\pm 10,0$ %) schon nach drei Jahren der Tiefstwert erreicht, der sich im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums nicht mehr änderte.

Der Vergleich der Überlebenskurven der einzelnen Altersklasse zeigte keine statistische Signifikanz auf ($p = 0,1030$) (siehe Abbildung 3 auf Seite 80).

3.6.2.2 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM PERFORMANCE STATUS

Die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit vom Performance Status wiesen signifikante Unterschiede auf ($p = 0,0000$) (siehe Abbildung 4 auf Seite 81).

Den günstigsten Verlauf hatten die Patienten mit einem Karnofsky-Index von 90 - 100 % mit 91,4 % ($\pm 3,2$ %) überlebender Patienten nach einem Zeitraum von drei Jahren und 87,1 % ($\pm 4,2$ %) nach einem fünf- und zehnjährigen Beobachtungszeitraum. Die Patienten mit einem Karnofsky-Index von 70 - 80 % wiesen nach drei und fünf Jahren eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 40,8 % ($\pm 15,0$ %) auf. Zu den zwei Patienten, die einen Karnofsky-Index < 60 % hatten, läßt sich anmerken, daß ein Patient nach 19 Monaten durch Tumorprogression verstorben war und der andere Patient nach 102,5 Monaten noch am Leben war.

3.6.2.3 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON KLINISCH MANIFESTEN BEGLEITERKRANKUNGEN

Auch bei der Überprüfung der Abhängigkeit von klinisch manifesten Begleiterkrankungen in Bezug auf die Überlebensraten konnte eine Signifikanz festgestellt werden ($p = 0,0002$) (siehe Abbildung 5 auf Seite 81).

Bei den Patienten mit keiner oder einer Begleiterkrankung lebten nach drei Jahren noch 86,4 % ($\pm 4,2$ %) bzw. 96,4 % ($\pm 3,5$ %) und nach dem Zeitraum von fünf bzw. zehn Jahren noch 80,0 % ($\pm 0,6$ %) bzw. gleichbleibend 96,4 % ($\pm 3,5$ %). Im Gegensatz dazu waren es bei den Patienten mit zwei oder mehr Begleiterkrankungen nur noch 45,8 % ($\pm 16,7$ %) nach drei Jahren und nur noch 22,9 % ($\pm 18,2$ %) nach sieben Jahren.

3.6.2.4 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DEN SOZIALEN VERHÄLTNISSEN

Eine weitere statistische Signifikanz wurde beim Einfluß der sozialen Verhältnisse auf die Überlebensdauer deutlich ($p = 0,0280$) (siehe Abbildung 6 auf Seite 82).

Die Patienten, die sich allein versorgen konnten, erzielten eine signifikant höhere Überlebensrate als die Patienten, die sich nicht allein versorgen konnten. Bei den Patienten, die sich allein versorgen konnten und allein lebten, lag die Überlebensrate nach drei Jahren bei 79,7 % ($\pm 8,3$ %) und nach fünf bzw. zehn Jahren bei jeweils 59,8 % ($\pm 13,7$ %). Die Patienten, die sich allein versorgen konnten, aber nicht allein

lebten, hatten nach drei bzw. fünf Jahren noch eine jeweils 85 %ige ($\pm 5,2$ %) und nach zehn Jahren noch eine 75,5 %ige ($\pm 10,0$ %) Überlebenswahrscheinlichkeit. Konnten sich die Patienten nicht allein versorgen, so machte sich dies signifikant bemerkbar: Diese Patienten, die auch allein lebten, hatten nach drei und fünf Jahren nur noch eine 50 %ige (± 25 %) Überlebenswahrscheinlichkeit. Der eine Patient, der sich nicht allein versorgen konnte und nicht allein lebte, verstarb 19 Monate nach Diagnosestellung.

3.6.2.5 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM ANN ARBOR-STADIUM

Kein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich beim Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Bezug auf die Stadien I – IV nach Ann Arbor ($p = 0,2501$) (siehe Abbildung 7 auf Seite 82).

Von den Patienten, die sich im Stadium I befanden, lebten nach drei, fünf und neun Jahren noch 92,9 % ($\pm 6,8$ %). Die Patienten des Stadiums II hatten nach drei Jahren noch eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 88,8 % ($\pm 4,3$ %), nach fünf Jahren eine von 85,9 % ($\pm 5,1$ %) und nach zehn Jahren eine von 78,7 % ($\pm 8,3$ %). Im Stadium III lebten nach drei, fünf und zehn Jahren noch 73,5 % ($\pm 0,4$ %). Im Stadium IV hatten die Patienten zwar die niedrigste Überlebenswahrscheinlichkeit (nach drei Jahren: 80,0 % ($\pm 12,7$ %), nach fünf und acht Jahren nur noch jeweils 60 % ($\pm 19,8$ %)), doch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,0872$).

3.6.2.6 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON B-SYMPTOMEN

Das Vorhandensein von B-Symptomen hatte auf die Überlebenswahrscheinlichkeit einen signifikanten Einfluß ($p = 0,0143$) (siehe Abbildung 8 auf Seite 83).

Betrachtet man die Verläufe der Kurven für B-Symptomatik (ja / nein), so läßt sich erkennen, daß die beiden Kurven schon zu Beginn stark auseinanderscheren. Während von den Patienten ohne B-Symptome nach drei, fünf und zehn Jahren noch 88,9 % ($\pm 4,0$ %) lebten, waren es bei den Patienten mit B-Symptomen nach drei Jahren nur noch 79,0 % ($\pm 6,6$ %), nach fünf Jahren nur noch 68,4 % ($\pm 9,0$ %) und nach sieben Jahren sogar nur noch 54,7 % ($\pm 14,2$ %).

3.6.2.7 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BSG

Die BSG-Erhöhung hatte auf die Überlebenswahrscheinlichkeit keinen signifikanten Einfluß ($p = 0,1323$) (siehe Abbildung 9 auf Seite 83).

Bei den Patienten ohne BSG-Erhöhung lag die Überlebensrate nach drei, fünf und zehn Jahren bei 86,3 % ($\pm 5,4$ %). Obwohl die Überlebensrate bei Patienten mit BSG-Erhöhung mit 80,3 % ($\pm 5,9$ %) nach drei Jahren, 72,6 % ($\pm 7,5$ %) nach fünf Jahren und 63,6 % ($\pm 10,7$ %) nach zehn Jahren im Gegensatz zu den Patienten ohne BSG-Erhöhung niedriger war, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.6.2.8 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON NODALEN ODER EXTRANODALEN LOKALISATIONEN

Bei den Verläufen der Überlebenskurven in Abhängigkeit von der nodalen oder extranodalen Lokalisation ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,9600$) (siehe Abbildung 10 auf Seite 84).

Bei den Patienten mit nodalen Tumormanifestationen lebten nach drei Jahren 84,2 % ($\pm 4,2$ %), nach fünf Jahren 82,0 % ($\pm 4,7$ %) und nach zehn Jahren noch 77,2 % ($\pm 6,4$ %). Von den Patienten mit extranodalen Tumormanifestation lebten nach drei Jahren 88,8 % ($\pm 6,1$ %), nach fünf und zehn Jahren noch 79,0 % ($\pm 10,8$ %).

3.6.2.9 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ANZAHL BEFALLENER LYMPHKNOTENAREALE

Betrachtet man die Überlebenskurven der Patienten mit drei oder mehr Tumorlokalisationen im Gegensatz zu den Patienten mit geringerer Lokalisationshäufigkeit, so zeigt sich auch hier keine statistische Signifikanz ($p = 0,0950$) (siehe Abbildung 11 auf Seite 84).

Nach fünf und zehn Jahren hatten die Patienten mit $<$ drei Tumormanifestationen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von $85,8\%$ ($\pm 4,9\%$) bzw. $80,0\%$ ($\pm 7,2\%$). Hatten die Patienten \geq drei Tumormanifestationen, lag ihre Überlebensrate nach fünf und zehn Jahren bei $73,3\%$ ($\pm 8,0\%$).

3.6.2.10 GESAMTÜBERLEBEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER THERAPIEINTENSITÄT

Beim Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach verabreichter Therapie in Abhängigkeit von der Therapieintensität konnte man folgendes feststellen: Die größte Überlebenswahrscheinlichkeitsrate hatten die Patienten, denen eine Therapie mit normaler Intensität verabreicht wurde. Von diesen Patienten lebten nach drei Jahren noch $87,2\%$ ($\pm 4,1\%$) und nach fünf bzw. zehn Jahren noch $84,7\%$ ($\pm 4,7\%$). Patienten mit erniedrigter Therapieintensität hatten die niedrigste Überlebenswahrscheinlichkeit. In der Gruppe dieser Patienten lebten nach drei, fünf und zehn Jahren jeweils nur noch $57,1\%$ ($\pm 18,7\%$). Im mittleren Bereich lagen die Patienten, bei denen eine Therapie mit erhöhter Intensität vorgenommen worden war. Nach drei Jahren war ihre Überlebenswahrscheinlichkeit mit $87,5\%$ ($\pm 6,7\%$) zwar noch fast genauso hoch wie die der Patienten mit normaler Therapieintensität, doch sank sie nach fünf Jahren auf $80,3\%$ ($\pm 9,3\%$) und nach zehn Jahren sogar auf $64,2\%$ ($\pm 16,1\%$).

Bei der Prüfung zwischen diesen drei Gruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,1056$) (siehe Abbildung 12 auf Seite 85).

3.6.3 ... IN BEZUG AUF DIE TODESURSACHEN

Von den 125 Patienten des Gesamtkollektivs verstarben 23 (18,4 %). Die verschiedenen prozentualen Anteile an den Todesursachen und deren Unterscheidung nach 'lymphombedingten', 'therapiebedingten' und 'anderen' Gründen sind in Tabelle 19 auf Seite 85 aufgeführt.

13 Patienten (56,5 %) verstarben durch eine lymphomassoziierte Todesursache. Hierzu gehörten:

- Hirnstammfunktionsverlust, Herzstillstand, Hydrocephalus occlusus und Verdacht auf zerebrale Aussaat (1 x),
- zentrale Dysregulation und Verdacht auf Stammhirninsult im Rezidiv (1 x),
- tumortoxisches Herz-Kreislaufversagen (4 x),
- Tod durch Tumorprogreß (6 x),
- Multiorganversagen bei nekrotisierender Hepatitis durch Infiltration durch den Morbus Hodgkin (1 x).

Fünf Patienten (21,7 %) verstarben an folgenden therapiebedingten Todesursachen:

- Pneumonie in leukopenischer Phase (2 x),
- septischer Schock in der Aplasie (2 x),
- Herz-Kreislaufversagen während der Strahlentherapie bei ulzerierender Ösophagitis, Duodenitis, Magenerkrankungen und Exsikkose (1).

An nicht durch das Hodgkin-Lymphom oder durch dessen Therapie bedingter Todesursache sind fünf Patienten (21,7 %) verstorben, die ausschließlich zur höchsten Altersklasse gehörten. Die für den Tod verantwortlichen Gründe waren:

- Zerebrale Hämorrhagie als Folge einer Thrombopenie, verursacht durch eine primäre, also nicht auf Grund der Hodgkin-Therapie entstandenen AML (1 x),
- Bronchopneumonie bei schwerster obstruktiver Atemwegserkrankung (1 x),

- septisches Herz-Kreislaufversagen bei eitriger Cholangitis auf dem Boden eines ausgedehnten hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms mit konsekutiver extrahepatischer Gallengangsverlegung (1 x),
- Rezidiv eines Mammakarzinoms (1 x),
- Tumorprogreß eines Rektumkarzinoms.

Betrachtet man die Summe der drei unterschiedenen Todesursachengruppen in Bezug auf die Altersgruppen, so läßt sich erkennen, daß > 50 % (n = 12/23) der Todesfälle in der höchsten Altersgruppe vorkamen. Alle nicht durch das Hodgkin-Lymphom und die Therapie bedingten Todesursachen betrafen die höchste Altersgruppe (n = 5). Auf die Gesamaltersgruppenstärke gesehen, verstarben an lymphom- und therapiebedingten Ursachen aus der jüngsten Altersklasse 9,8 % (n = 5/51), 13,6 % (n = 6/44) aus der mittleren Altersklasse und 23,3 % (n = 7/30) aus der Gruppe der ältesten Patienten. In der untersten und höchsten Altersgruppe überwogen die lymphombedingten Todesursachen (80 %, n = 4 bzw. 50 %, n = 6) über die therapiebedingten (20 %, n = 1 bzw. 8,3 %, n = 1) Ursachen. Nur in der mittleren Altersklasse hielten sich diese Todesursachen die Waage (jeweils 50 %, jeweils n = 3). In Bezug auf die Verteilung der Todesursachen auf die Altersgruppen herrschte keine Signifikanz (p = 0,07767).

3.6.4 ... IN BEZUG AUF DIE REZIDIVRATE ALLGEMEIN

In unserem Beobachtungszeitraum erlitten 12 von 103 Patienten (11,7 %), die sich nach Ende der Therapie in kompletter Remission befanden, ein Rezidiv. Tabelle 20 auf Seite 86 zeigt den Einfluß der verschiedenen Patienten- und Lymphomeigenschaften sowie der Therapieformen auf die Rezidivrate.

Bei den Patienten der mittleren Altersgruppe waren die meisten Rezidive zu verzeichnen (18,9 %, n = 7/37). Weniger Rezidive kamen in der untersten Altersklasse vor (11,4 %, n = 5/44). Gar keine Rezidive gab es bei den Patienten der höchsten Altersklasse, die mit einer Gruppe von 22 Patienten mit kompletter Remission nach Therapieende die kleinste war. Die Unterschiede in der Rezidivrate der einzelnen Altersgruppen waren statistisch nicht signifikant.

3.6.4.1 REZIDIVRATE IN ABHÄNGIGKEIT VOM ANN ARBOR-STADIUM

Das Auftreten von Rezidiven war unabhängig vom Ausbreitungsstadium nach Ann Arbor in allen Stadien etwa gleich häufig. Das Stadium I zeigte 16,7 % (n = 3/18), das Stadium II 8,6 % (n = 5/58), das Stadium III 15,8 % (n = 3/19) und das Stadium IV 12,5 % (n = 1/8). Es herrschte hier mit $p = 0,60355$ keine Signifikanz.

3.6.4.2 REZIDIVRATE IN ABHÄNGIGKEIT VON NODALER UND EXTRANODALER LOKALISATION

Auch für das Auftreten von Rezidiven bei Patienten mit nodaler (11,7 %, n = 9/77) versus extranodaler Tumorlokalisation (11,5 %, n = 3/26) war mit $p = 0,98021$ keine Signifikanz zu verzeichnen.

3.6.4.3 REZIDIVRATE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BSG

Die BSG-Erhöhung hatte auf die Rezidivrate keinen signifikanten Einfluß ($p = 0,26078$). Von den Patienten mit BSG-Erhöhung erlitten 13,2 % (n = 5/38) ein Rezidiv. Bei den Patienten ohne BSG-Erhöhung waren es 5,7 % (n = 3/53).

3.6.4.4 REZIDIVRATE IN ABHÄNGIGKEIT VON PERFORMANCE STATUS ODER BEGLEITERKRANKUNGEN

Auf Grund der ermittelten Werte von $p = 0,08534$ bei Überprüfung einer Abhängigkeit der unterschiedlich hohen Karnofsky-Index-Werte und $p = 0,09116$ für die klinisch manifesten Begleiterkrankungen in Bezug zur Rezidivrate bestand auch hier keine Signifikanz.

3.6.4.5 REZIDIVRATE IN ABHÄNGIGKEIT VON DEN SOZIALEN VERHÄLTNISSEN

Die sozialen Verhältnisse ließen mit $p = 0,43386$ keine Signifikanz erkennen.

3.6.4.6 REZIDIVRATE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER THERAPIEINTENSITÄT

Bei der Untersuchung der Therapieintensitäten und des Verhältnisses zu den aufgetretenen Rezidiven ließ sich erkennen, daß 50 % ($n = 1/2$) der Patienten mit verminderter Therapieintensität ein Rezidiv erlitten, wobei es bei den Patienten, die eine normale oder eine erhöhte Therapieintensität erhielten, nur zu einer Rezidivrate von 11,6 ($n = 9/77$) bzw. 8,3 % ($n = 2/24$) kam ($p = 0,05943$).

3.6.4.7 REZIDIVRATE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER THERAPIEART

Bei der Überprüfung einer Abhängigkeit der verschiedenen Therapiearten von der Rezidivrate ließ sich ein signifikanter Wert ermitteln ($p = 0,00007$). Erhielten die Patienten eine kombinierte Chemo- und Strahlentherapie, so bekamen sie weniger Rezidive (5,8 %, $n = 4/68$), als wenn ihnen nur eine alleinige Chemotherapie (40,0 %, $n = 2/5$) oder Strahlentherapie (20,0 %, $n = 6/30$) verabreicht worden war.

3.6.4.8 REZIDIVRATE IN ABHÄNGIGKEIT VON B-SYMPTOMEN

Auch bei der Untersuchung des Symptomstatus und seiner Beziehung zur Rezidivrate ergab sich eine Signifikanz ($p = 0,02579$). Hatten Patienten B-Symptome aufgewiesen, so erlitten sie häufiger Rezidive (14,3 %, $n = 4/28$) als die Patienten, die frei von B-Symptomen waren (11,7 %, $n = 8/75$).

3.6.5 ... IN BEZUG AUF DAS TUMORFREIE ÜBERLEBEN (REMISSIONSDAUER) ALLGEMEIN

Von den 103 Patienten, die sich nach der Therapie in kompletter Remission befanden, waren nach drei Jahren noch 90,1 % ($\pm 3,6$ %) und nach fünf Jahren noch 85,3 % ($\pm 4,7$ %) tumorfrei. Bei einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren lebten noch 71,1 % ($\pm 8,6$ %) rezidivfrei (siehe Abbildung 13 auf Seite 87).

Um eine Abhängigkeit des tumorfreien Überlebens von den zuvor definierten Patienten- und Lymphomeigenschaften aufzudecken, prüften wir diese gegenüberstellend mit dem Log-Rank-Test. Als Ergebnis zeigte sich, daß keine statistische Signifikanz zwischen dem rezidivfreien Überleben und den Patienten- und Lymphomeigenschaften bestand. Obwohl wir keine unmittelbare Abhängigkeit der Patienten- und Lymphomeigenschaften auf das rezidivfreie Überleben aufdecken konnten, möchten wir durch eine Verlaufsauswertung der Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 14 auf Seite 87 bis Abbildung 23 auf Seite 92) einige Tendenzen beschreiben, die man mit einer größeren Patientenzahl als der uns zur Verfügung stehenden prüfen und verfestigen müßte.

3.6.5.1 TUMORFREIES ÜBERLEBEN (REMISSIONSDAUER) IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER

Beim tumorfreien Überleben in Abhängigkeit vom Alter mit $p = 0,3264$ zeigte sich, daß in der untersten Altersgruppe nach drei Jahren noch 90,1 % ($\pm 5,5$ %), nach fünf Jahren noch 85,4 % ($\pm 6,8$ %) und nach fast zehn Jahren 76,9 % ($\pm 10,2$ %) rezidivfrei überlebten (siehe Abbildung 14 auf Seite 87).

In der Altersgruppe der 30 – 50-Jährigen lebten nach drei Jahren noch 85,8 % ($\pm 6,6$ %), nach fünf Jahren 80,4 % ($\pm 8,1$ %) und nach sechs Jahren nur noch 62,6 % ($\pm 12,8$ %), wodurch ein Auseinanderweichen der beiden Kurven deutlich wird. Über den Stellenwert des Kurvenverlaufs der höchsten Altersgruppe läßt sich auf Grund der Größe der Gruppe von 22 Patienten, die rezidivfrei überlebten, bei einer Gesamtausgangsgröße von 30 Patienten und dem Beobachtungszeitraum von 5,8 Jahren keine tendenzielle Aussage treffen.

3.6.5.2 TUMORFREIES ÜBERLEBEN (REMISSIONSDAUER) IN ABHÄNGIGKEIT VOM PERFORMANCE STATUS

Die Kaplan-Meier-Kurve des tumorfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Performance Status mit $p = 0,7544$ läßt über eine Tendenz im Verlauf der Kurve auf Grund der geringen Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen keine Aussage zu (siehe Abbildung 15 auf Seite 88).

In der Gruppe der Patienten mit einem Karnofsky-Index von 90 – 100 % läßt sich anmerken, daß nach drei Jahren noch 88,7 % ($\pm 4,1$ %), nach fünf Jahren noch 83,5 % ($\pm 5,2$ %) und nach zehn Jahren noch 78,3 % ($\pm 7,1$ %) tumorfrei lebten.

3.6.5.3 TUMORFREIES ÜBERLEBEN (REMISSIONSDAUER) IN ABHÄNGIGKEIT VON KLINISCH MANIFESTEN BEGLEITERKRANKUNGEN

Im Kurvenverlauf des tumorfreien Überlebens in Abhängigkeit von den klinisch manifesten Begleiterkrankungen ($p = 0,3322$) war eine Tendenz, daß eine Begleiterkrankung das tumorfreie Überleben negativ beeinflusst, nicht zu erkennen (siehe Abbildung 16 auf Seite 88).

Bei den Patienten in Vollremission nach Therapieende mit *einer* Begleiterkrankung ($n = 32$) lebten nach drei Jahren 96,0 % ($\pm 3,9$ %) und nach fünf Jahren und fast zehn Jahren 88,6 % ($\pm 7,9$ %) rezidivfrei. In der Gruppe der Patienten in Vollremission nach Therapieende ohne Begleiterkrankungen ($n = 66$) lebten nach drei Jahren noch 86,0 % ($\pm 5,4$ %), nach fünf Jahren 82,3 % ($\pm 6,3$ %) und nach fast zehn Jahren 66,0 % ($\pm 11,7$ %) rezidivfrei. Zu der Gruppe der Patienten in Vollremission nach Therapieende mit zwei oder mehr Begleiterkrankungen ließ sich auf Grund der geringen Anzahl und des damit verbundenen Kurvenverlaufs keine tendenzielle Aussage treffen.

3.6.5.4 TUMORFREIES ÜBERLEBEN (REMISSIONSDAUER) IN ABHÄNGIGKEIT VON DEN SOZIALEN VERHÄLTNISSEN

In Bezug auf die Kaplan-Meier-Kurven des tumorfreien Überlebens in Abhängigkeit von den sozialen Verhältnissen mit $p = 0,7085$ läßt sich zur Gruppe der Patienten, die sich nicht allein versorgen konnten, keine Kurvenaussage treffen (siehe Abbildung 17 auf Seite 89).

Der Grund hierfür war, daß aus der Gruppe der Patienten, die allein lebten und sich nicht allein versorgen konnten ($n = 6$) nur drei Patienten in eine komplette Remission kamen und diese in dem nachzuvollziehenden Beobachtungszeitraum beibehielten. Der einzige Patient, der nicht allein lebte und Versorgung benötigte, erlangte keinen Zustand der kompletten Remission. Bei den 24 Patienten in kompletter Remission nach Therapieende, die allein lebten und sich allein versorgen konnten, fiel auf, daß 86,2 % ($\pm 9,1$ %) in dem nachzuvollziehenden Beobachtungszeitraum von 8,5 Jahren tumorfrei lebten. Von den 46 Patienten, die nicht allein lebten und sich allein versorgen konnten, lebten nach fünf Jahren noch 88,1 % ($\pm 5,7$ %). Da zwei Patienten aus dieser Gruppe nach etwa 5,5 Jahren ein Rezidiv erlitten, sank der Wert des rezidivfreien Überlebens in dieser Gruppe auf 67,2 % ($\pm 13,7$ %) und blieb dort in einem Beobachtungszeitraum von fast zehn Jahren stabil.

3.6.5.5 TUMORFREIES ÜBERLEBEN (REMISSIONSDAUER) IN ABHÄNGIGKEIT VOM ANN ARBOR-STADIUM

Betrachtet man den Kurvenverlauf des tumorfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Ann Arbor-Stadium mit $p = 0,4577$, so läßt sich im Verlauf der ersten drei Jahre eine leichte Tendenz erkennen (siehe Abbildung 18 auf Seite 89).

Im Stadium I und II lebten 90,9 % ($\pm 8,7$ %) bzw. 91,5 % ($\pm 4,7$ %) rezidivfrei. Im Stadium III und IV waren es etwas weniger, nämlich 87,8 % ($\pm 8,0$ %) bzw. 85,7 % ($\pm 13,2$ %). Der weitere Verlauf dieser Kaplan-Meier-Kurven ließ gegeneinander vergleichend auf Grund der zu großen Gruppenzahlunterschiede keine weitere Tendenz erkennen (Patienten mit kompletter Remission nach Therapie mit Ausgangsstadium I n = 18, mit Ausgangsstadium II n = 58, mit Ausgangsstadium III n = 19, mit Ausgangsstadium IV n = 8).

3.6.5.6 TUMORFREIES ÜBERLEBEN (REMISSIONSDAUER) IN ABHÄNGIGKEIT VON B-SYMPTOMEN

Bei der Betrachtung des tumorfreien Überlebens in Abhängigkeit von B-Symptomen mit $p = 0,5756$ fiel auf, daß bei den Patienten, die initial B-Symptome aufwiesen, nach drei Jahren 86,9 % ($\pm 7,1$ %) rezidivfrei lebten, während es in der Gruppe der Patienten ohne B-Symptome noch 91,3 % ($\pm 4,1$ %) waren. Diese Tendenz verstärkte sich zum Ende des Beobachtungszeitraums hin insofern, als daß dort nur noch 65,1 % ($\pm 19,6$) der Patienten mit B-Symptomen rezidivfrei lebten im Gegensatz zu 72,2 % ($\pm 9,7$ %) der Patienten ohne B-Symptome (siehe Abbildung 19 auf Seite 90).

3.6.5.7 TUMORFREIES ÜBERLEBEN (REMISSIONSDAUER) IN ABHÄNGIGKEIT VON NODALER UND EXTRANODALER MANIFESTATION

Auch die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven für das tumorfreie Überleben in Abhängigkeit von nodaler und extranodaler Tumorlokalisation mit $p = 0,4537$ zeigten eine Tendenz (siehe Abbildung 20 auf Seite 90).

Waren es bei den Patienten, die zur Gruppe mit nodalen Tumormanifestationen gehörten, nach drei Jahren noch 90,6 % ($\pm 4,0$ %) und bei den Patienten mit extranodalen Tumormanifestationen noch 89,8 % ($\pm 6,9$ %), die tumorfrei lebten, so ließ sich am Ende des Beobachtungszeitraums ein Auseinanderweichen der beiden Kurven beobachten. Dort lebten aus der Gruppe mit nodalen Tumorlokalisation noch 74,0 % ($\pm 8,9$ %) und aus der Gruppe der Patienten mit extranodaler Lokalisation nur noch 59,9 % ($\pm 9,2$ %) tumorfrei.

3.6.5.8 TUMORFREIES ÜBERLEBEN (REMISSIONSDAUER) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BSG

Im Kurvenverlauf des tumorfreien Überlebens in Abhängigkeit von der BSG mit $p = 0,4828$ fiel auf, daß aus der Gruppe ohne BSG-Erhöhung nach drei Jahren noch 88,5 % ($\pm 6,4$ %) rezidivfrei lebten und dieser Anteil sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht änderte. Im Gegensatz dazu sinkt die Kurve der Patienten mit BSG-Erhöhung nach etwas über fünf Jahren auf 72,0 % ($\pm 12,2$ %) ab, womit deutlich wird, daß die Patienten mit einer BSG-Erhöhung eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit hatten (siehe Abbildung 21 auf Seite 91).

3.6.5.9 TUMORFREIES ÜBERLEBEN (REMISSIONSDAUER) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER THERAPIEINTENSITÄT

In Bezug auf das tumorfreie Überleben in Abhängigkeit von der Therapieintensität mit $p = 0,6888$ deutet sich an, daß die Patienten, die mit einer verminderten Therapieintensität behandelt wurden, eine geringere Chance hatten, ohne ein Rezidiv zu überleben (siehe Abbildung 22 auf Seite 91). Nach fünf Jahren betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit, ohne an einem Rezidiv zu erkranken, für diese Gruppe 66,7 % ($\pm 7,2$ %). Im Gegensatz dazu waren es in der Gruppe der Patienten mit normaler und erhöhter Therapieintensität nach fünf Jahren noch 83,9 % ($\pm 5,9$ %) bzw. 91,7 % ($\pm 7,6$ %).

3.6.5.10 TUMORFREIES ÜBERLEBEN (REMISSIONSDAUER) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ANZAHL BEFALLENER LYMPHKNOTENAREALE

Bezüglich des tumorfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Anzahl befallener Lymphknotenareale mit $p = 0,6206$ ließ sich erkennen, daß die Patienten mit ≥ 3 Lymphknotenarealen keine höhere Rezidivneigung hatten als Patienten mit < 3 befallenen Regionen (siehe Abbildung 23 auf Seite 92). Nach fünf Jahren lebten aus der Gruppe mit ≥ 3 Lymphknotenbefallsregionen noch 92,1 % ($\pm 5,3$ %) und aus der Gruppe mit < 3 Lymphknotenarealbefällen noch 81,4 % ($\pm 6,6$ %) ohne Tumorrezidiv.

Tabelle 18 Rate kompletter Remissionen in Bezug auf Patientencharakteristika, Lymphomcharakteristika und Therapieeigenschaften

In Abhängigkeit von	Anzahl / n=125	Prozent	Signifikanz
• Alter:			
– < 30 Jahre	44 / 51	86,30 %	p = 0,28541
– 30 bis < 50 Jahre	37 / 44	84,10 %	
– ≥ 50 Jahre	22 / 30	73,30 %	
• Ausbreitungsstadium nach Ann Arbor:			
– Stadium I	18 / 19	94,70 %	p = 0,08348
– Stadium II	58 / 69	84,10 %	
– Stadium III	19 / 26	73,10 %	
– Stadium IV	8 / 11	72,70 %	
• Symptomstatus:			
– Status A	75 / 83	90,40 %	p = 0,01508
– Status B	28 / 42	66,70 %	
• Lokalisation bei Diagnose:			
– Nodal	77 / 94	81,90 %	p = 0,23303
– Extranodal	26 / 31	83,90 %	
• BSG-Erhöhung:			
– Nein	53 / 62	85,50 %	p = 0,88975
– Ja	38 / 50	76,00 %	
– Keine Angaben	12 / 13	92,30 %	
• Performance Status:			
– Karnofsky ≤ 60%	1 / 2	50,00 %	p = 0,00272
– Karnofsky 70 bis 80 %	7 / 15	46,70 %	
– Karnofsky 90 bis 100 %	89 / 102	87,30 %	
– Keine Angaben	6 / 6	100 %	
• Sozialen Verhältnissen:			
– Lebt nicht allein und kann sich allein versorgen	46 / 54	85,20%	p = 0,09234
– Lebt allein und kann sich allein versorgen	24 / 32	75,00%	
– Lebt nicht allein und kann sich nicht allein versorgen	0 / 1	0,00%	
– Lebt allein und kann sich nicht allein versorgen	3 / 6	50,00%	
– Keine Angaben	30 / 32	93,75%	
• Therapieart:			
– Chemotherapie	5 / 12	41,70%	p = 0,0719
– Radiatio	30 / 31	96,80%	
– Chemotherapie und Radiatio	68 / 82	82,90%	
• Therapieintensität:			
– Vermindert	2 / 9	22,20%	p = 0,00008
– Normal	77 / 88	87,50%	
– Gesteigert	24 / 28	85,70%	
• Klinisch manifesten Begleiterkrankungen			
– Keine	65 / 79	82,30%	p = 0,08467
– Eine	32 / 33	97,00%	
– ≥ 2	6 / 13	46,20%	

Abbildung 2 Gesamtüberleben

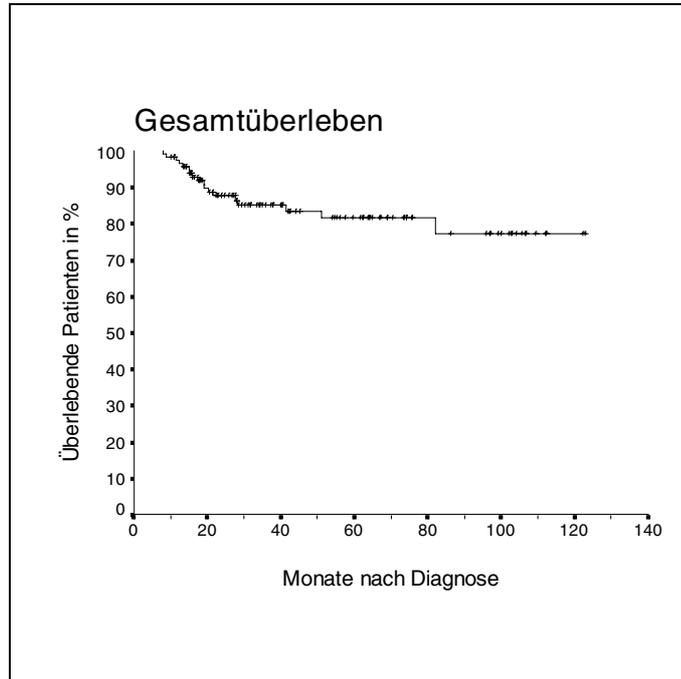


Abbildung 3 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter

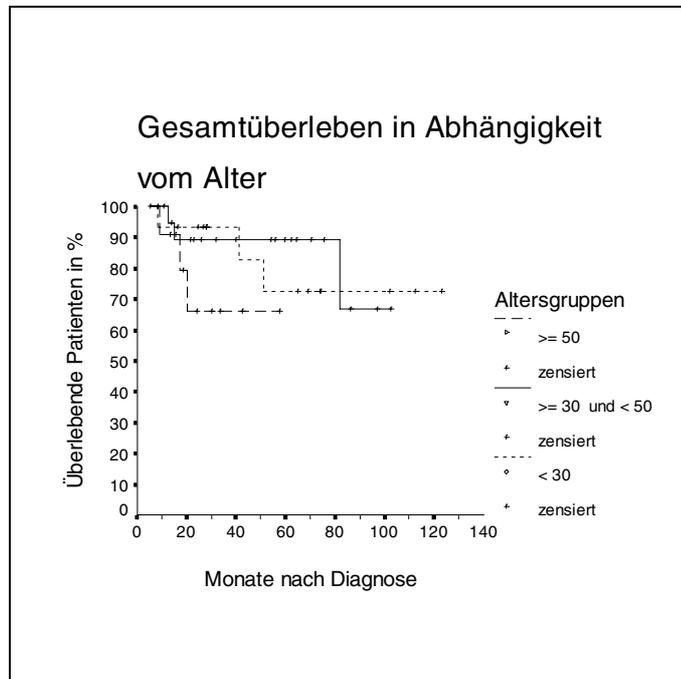


Abbildung 4 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Performance Status

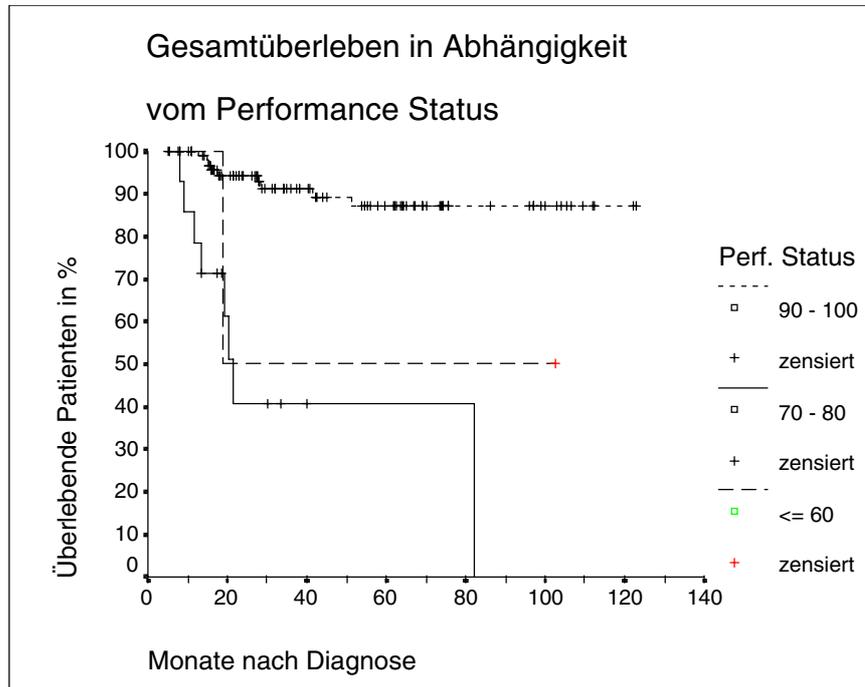


Abbildung 5 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von klinisch manifesten Begleiterkrankungen

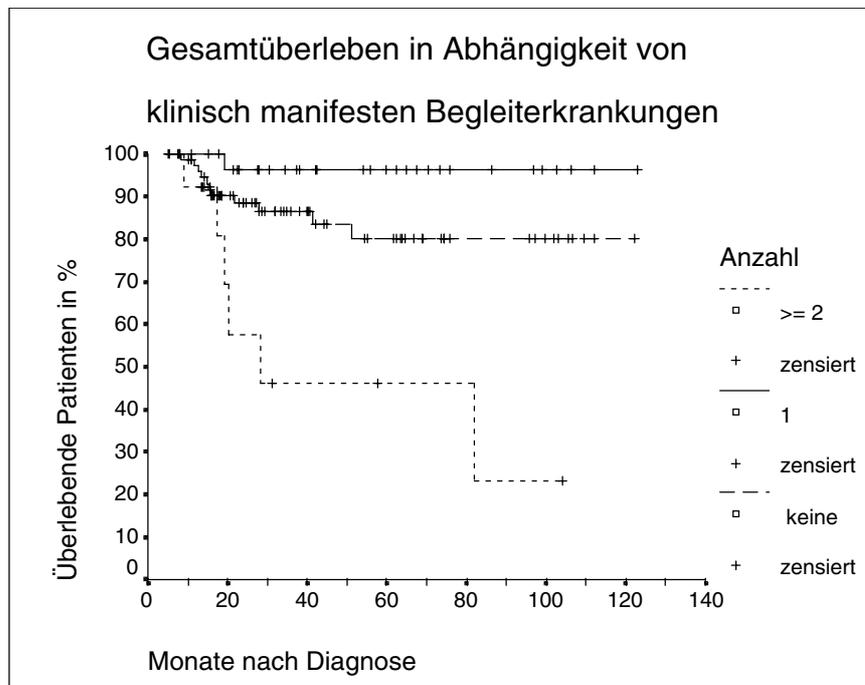


Abbildung 6 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den sozialen Verhältnissen

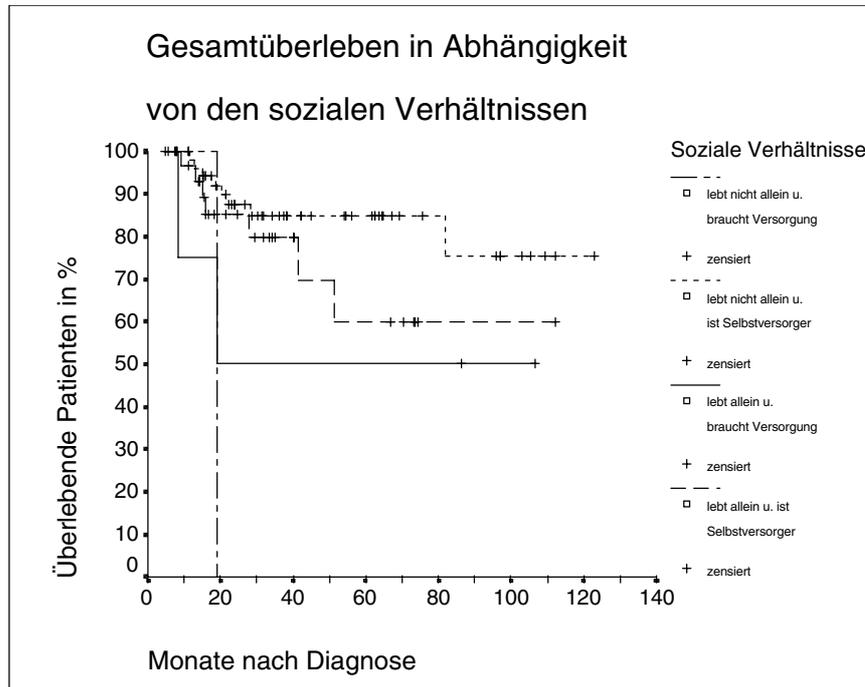


Abbildung 7 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Ann Arbor-Stadium

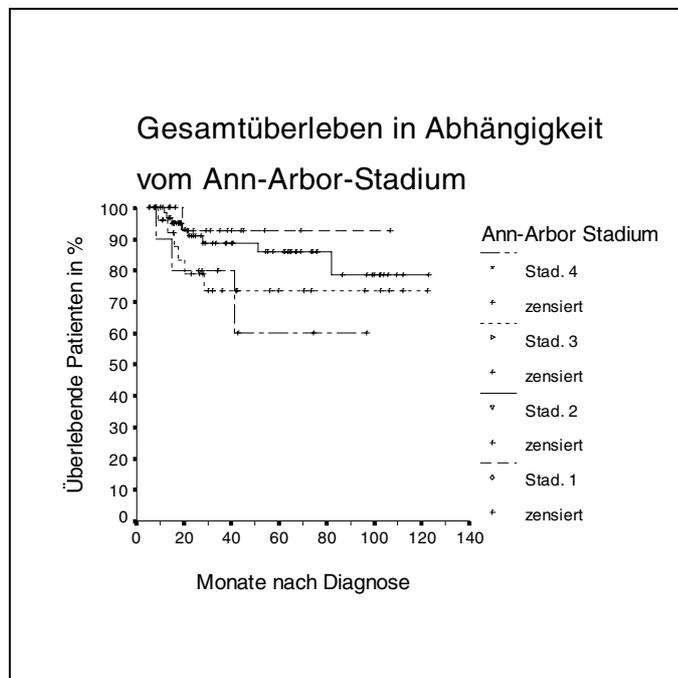


Abbildung 8 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von B-Symptomen

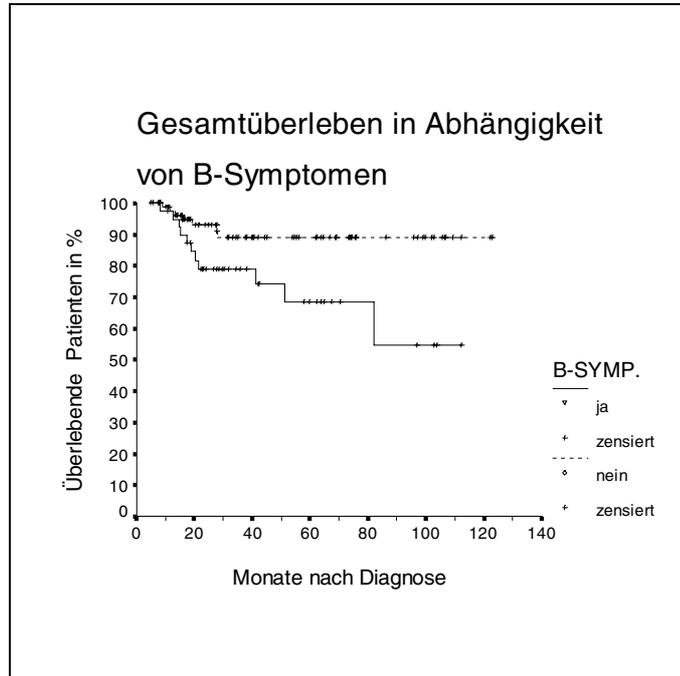


Abbildung 9 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der BSG

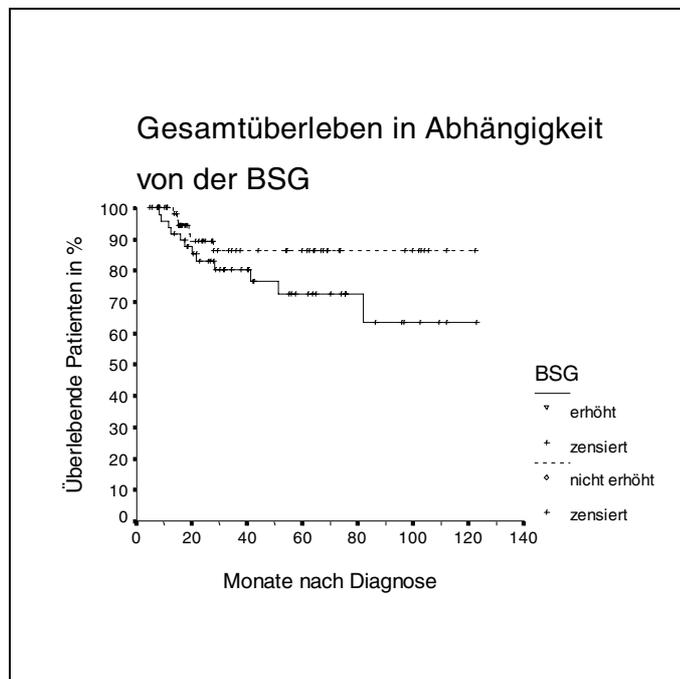


Abbildung 10 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von nodalen oder extranodalen Lokalisationen

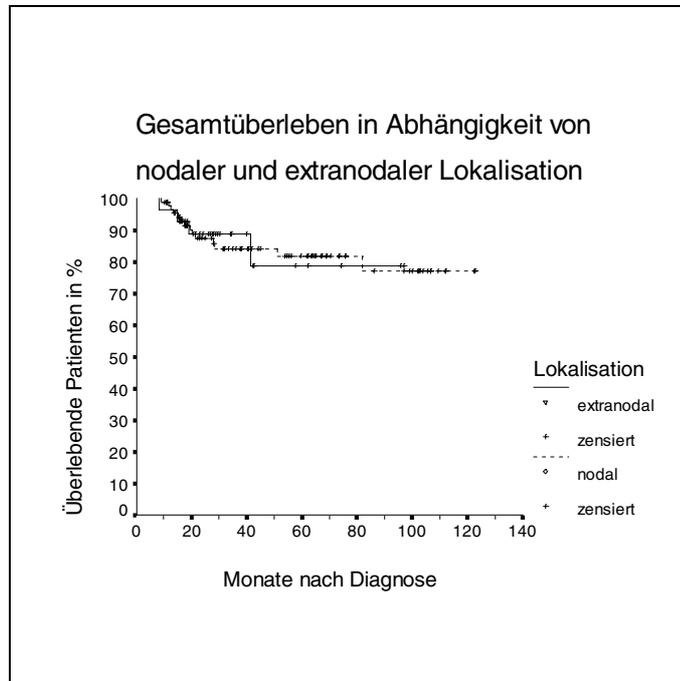


Abbildung 11 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl befallener Lymphknotenareale

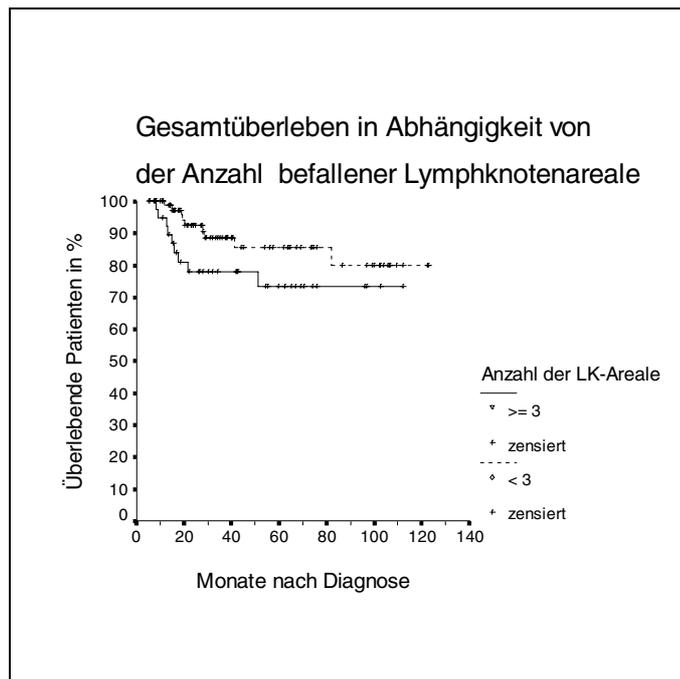


Abbildung 12 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Therapieintensität

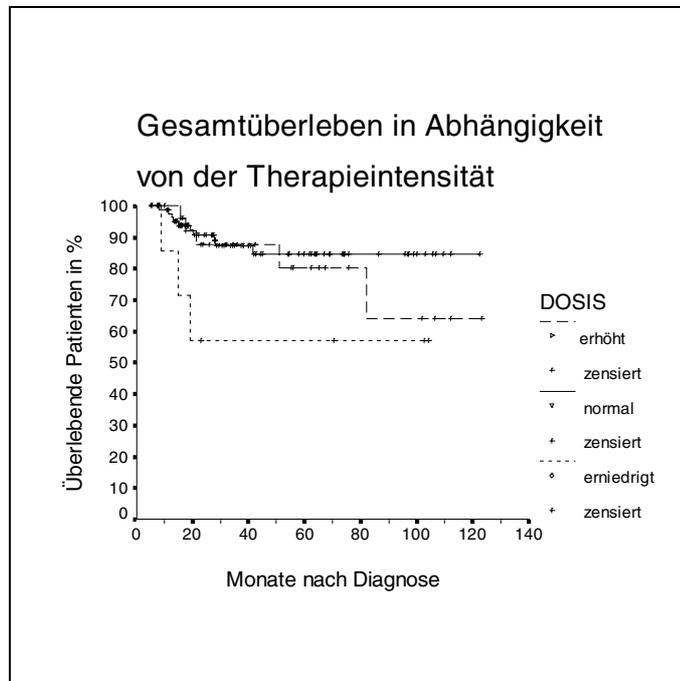


Tabelle 19 Todesursachen

Todesursachen	Alle Patienten n=23	Verteilung der Patienten nach Altersgruppe		
		Patienten < 30 Jahre n=5	Patienten 30 bis < 50 Jahre n=6	Patienten ≥ 50 Jahre n=12
Lymphombedingte Gründe	13 (56,5 %)	4 (80,0 %)	3 (50,0 %)	6 (50,0 %)
Therapiebedingte Gründe	5 (21,7 %)	1 (20,0 %)	3 (50,0 %)	1 (8,3 %)
Andere Gründe	5 (21,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	5 (41,7 %)

Tabelle 20 Rezidivrate in Bezug auf Patientencharakteristika, Lymphomcharakteristika und Therapieeigenschaften

In Abhängigkeit von:	Anzahl / n=125	Prozent	Signifikanz
Alter			
– < 30 Jahre	5 / 44	11,40 %	p = 0,18677
– 30 Jahre bis < 50	7 / 37	18,90 %	
– ≤ 50 Jahre	0 / 22	0,00 %	
Ausbreitungsstadium nach Ann Arbor:			
– Stadium I	3 / 18	16,70 %	p = 0,60355
– Stadium II	5 / 58	8,60 %	
– Stadium III	3 / 19	15,80 %	
– Stadium IV	1 / 8	12,50 %	
Symptomstatus:			
– Status A	8 / 75	10,70 %	p = 0,02579
– Status B	4 / 28	14,30 %	
Lokalisation bei Diagnose:			
– Nodal	9 / 77	11,70 %	p = 0,98021
– Extranodal	3 / 26	11,50 %	
BSG-Erhöhung:			
– Nein	3 / 53	5,70 %	p = 0,26078
– Ja	5 / 38	13,20 %	
– Keine Angaben	4 / 12	33,30 %	
Performance Status:			
– Karnofsky ≤ 60 %	0 / 1	0,00 %	p = 0,08534
– Karnofsky 70 bis 80 %	1 / 7	14,30 %	
– Karnofsky 90 bis 100 %	10 / 89	11,20 %	
– Keine Angaben	1 / 6	17,00 %	
Sozialen Verhältnisse:			
– Lebt nicht allein und kann sich allein versorgen	6 / 46	13,00 %	p = 0,43386
– Lebt allein und kann sich allein versorgen	2 / 24	8,30 %	
– Lebt nicht allein und kann sich nicht allein versorgen	0 / 0	0,00 %	
– Lebt allein und kann sich nicht allein versorgen	0 / 3	0,00 %	
– Keine Angaben	4 / 30	13,30 %	
Therapieart:			
– Chemotherapie	2 / 5	40,00 %	p = 0,00007
– Radiatio	6 / 30	20,00 %	
– Chemotherapie und Radiatio	4 / 68	5,80 %	
Therapieintensität:			
– Vermindert	1 / 2	50,00 %	p = 0,05943
– Normal	9 / 77	11,60 %	
– Gesteigert	2 / 24	8,30 %	
Klinisch manifesten Begleiterkrankungen:			
– Keine	9 / 65	13,80 %	p = 0,09116
– Eine	2 / 32	6,30 %	
– ≥ 2	1 / 6	16,70 %	

Abbildung 13 Tumorfreies Überleben

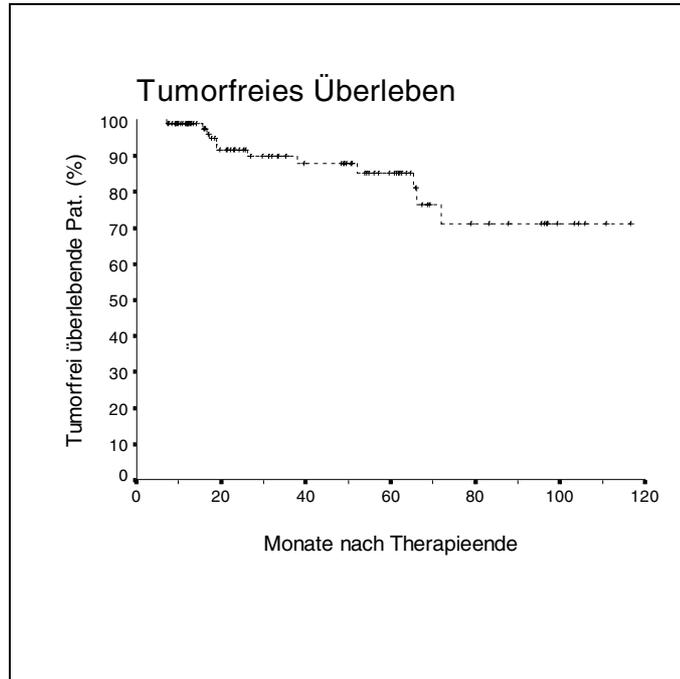


Abbildung 14 Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter

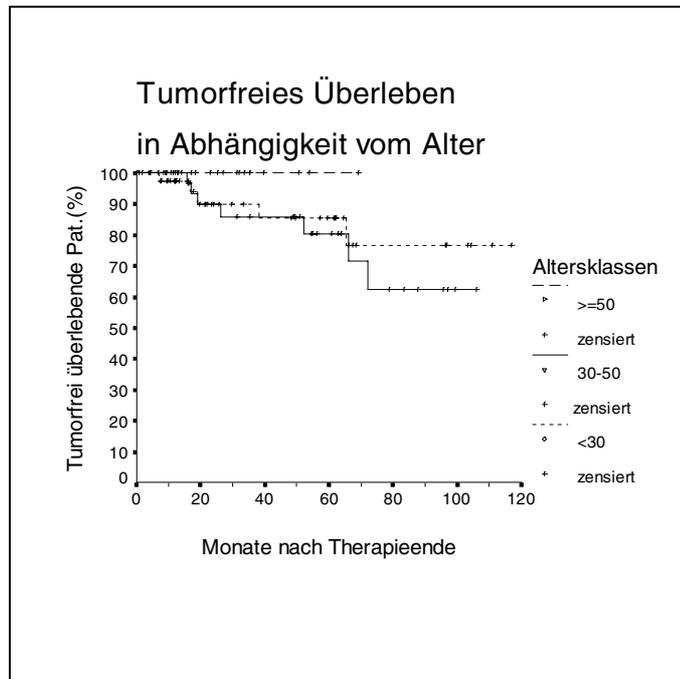


Abbildung 15 Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit vom Performance Status

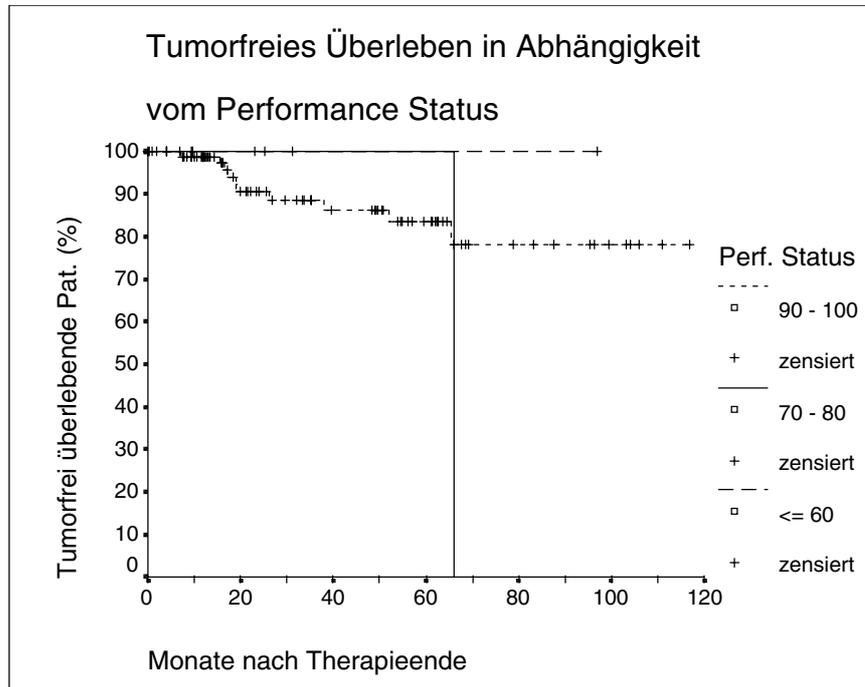


Abbildung 16 Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von klinisch manifesten Begleiterkrankungen

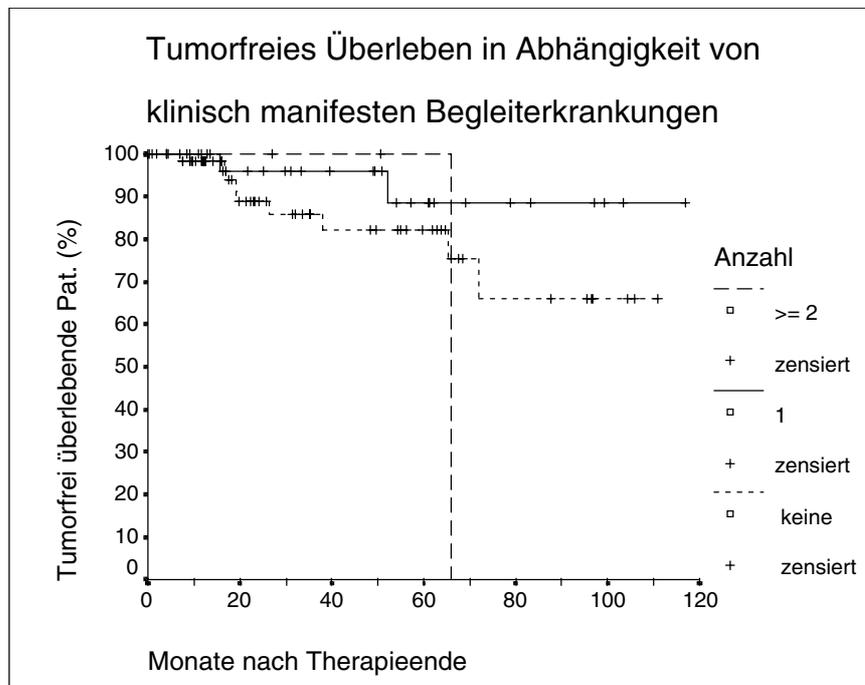


Abbildung 17 Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von den sozialen Verhältnissen

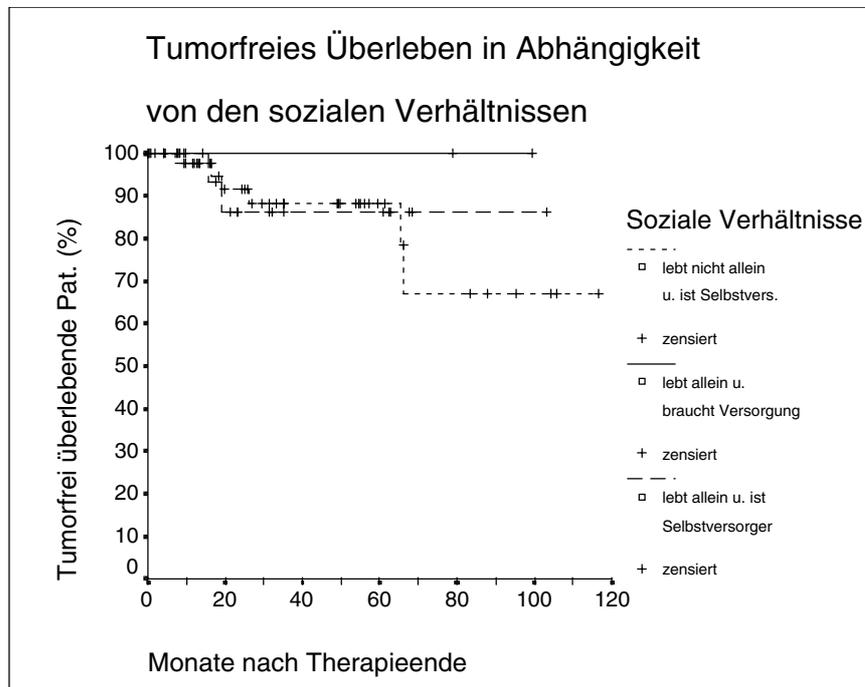


Abbildung 18 Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit vom Ann Arbor-Stadium

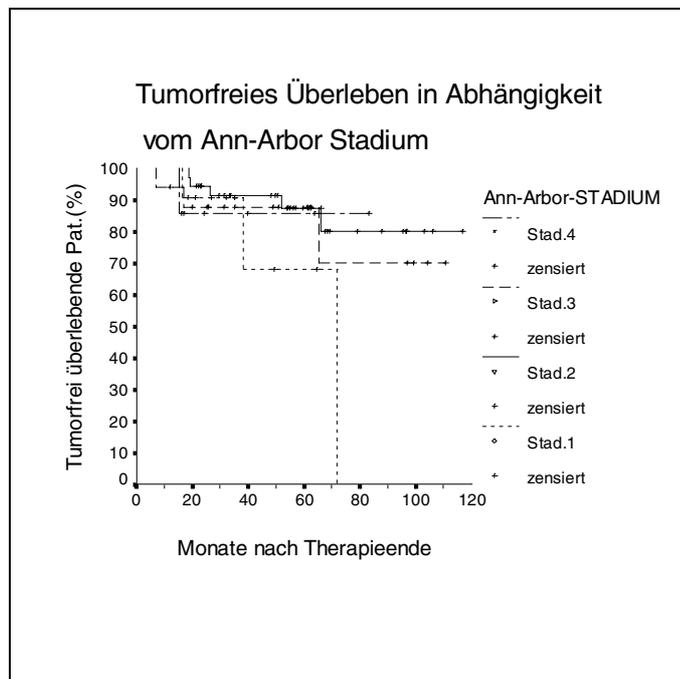


Abbildung 19 Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von B-Symptomen

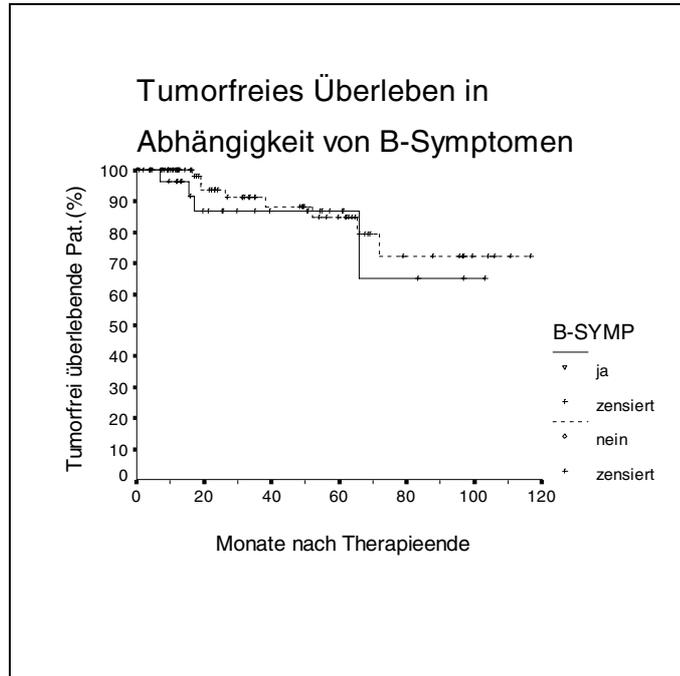


Abbildung 20 Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von nodaler und extranodaler Lokalisation

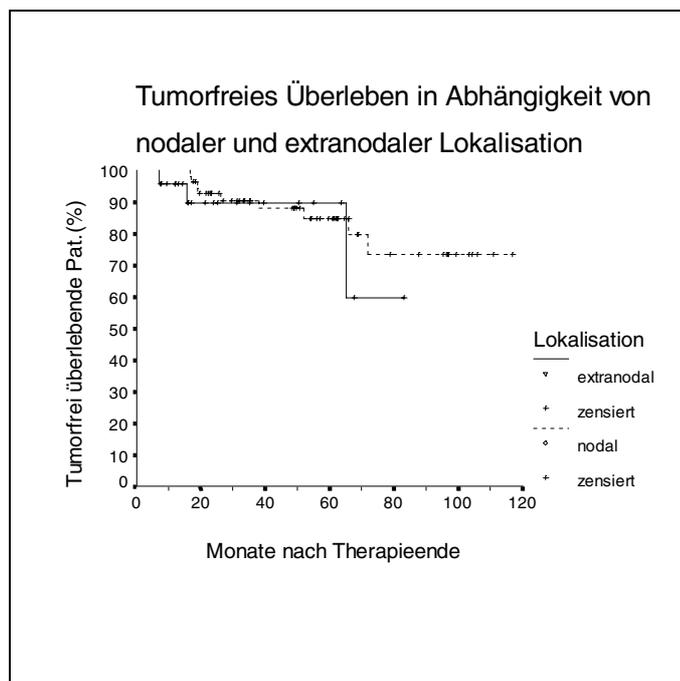


Abbildung 21 Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von der BSG

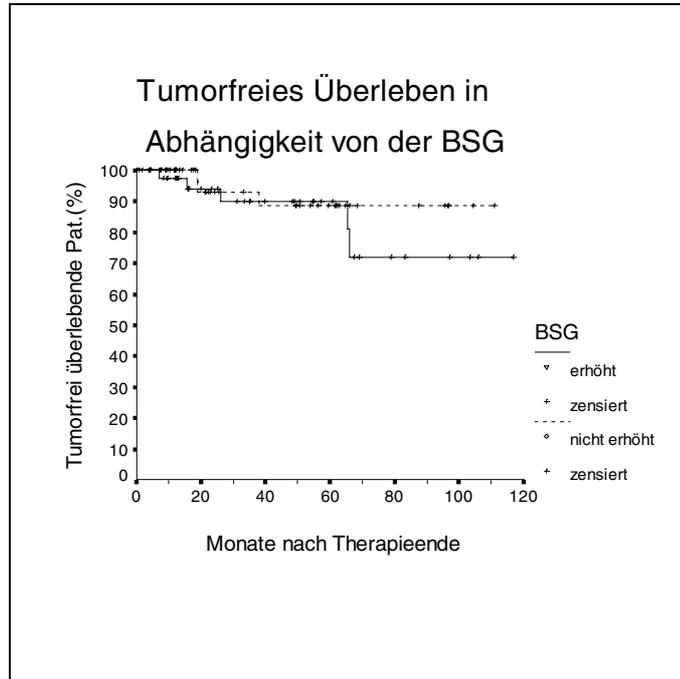


Abbildung 22 Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von der Therapieintensität

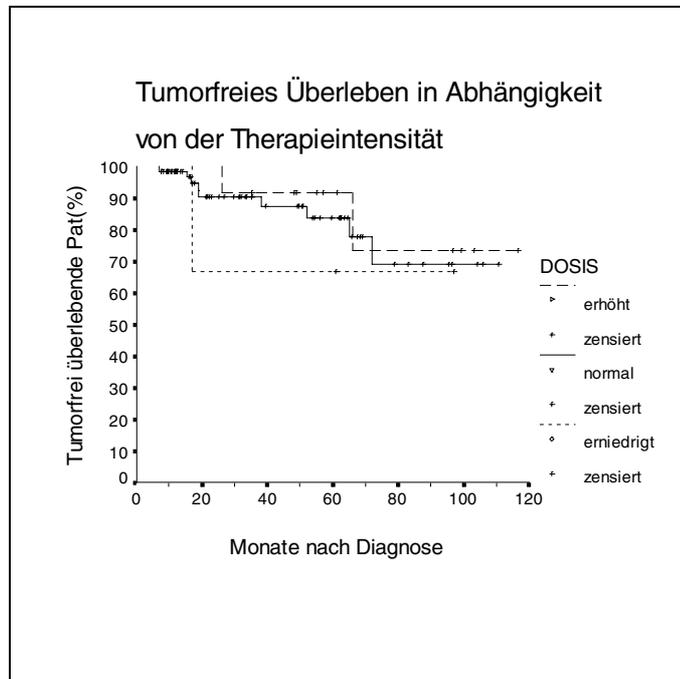
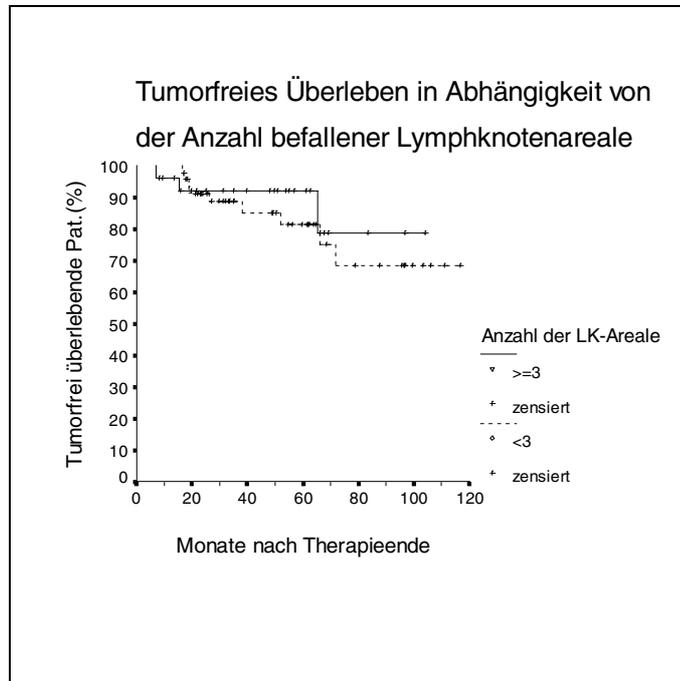


Abbildung 23 Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl befallener Lymphknotenareale



4 DISKUSSION

4.1 CHARAKTERISIERUNG DER UNTERSUCHTEN PATIENTENGRUPPE

In unserer retrospektiven Analyse der Behandlungsergebnisse von 125 an Morbus Hodgkin erkrankten Patienten, die in der Abteilung für Onkologie und Hämatologie der Medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf, Hamburg, erstdiagnostiziert und behandelt wurden, erfaßten wir alle Patienten, ohne Ausschlußkriterien wie z. B. Alter, Allgemeinzustand oder Begleiterkrankungen, die häufig in prospektiven Studien berücksichtigt werden. Hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung entsprach unser Patientenstamm, wie aus der Literatur zu erfahren war, dem für diese Erkrankung typischen Patientenkollektiv [2, 36, 37]. Die Erfassung des Allgemeinzustandes ließ erkennen, daß sich > 80 % der Patienten in einem uneingeschränkten Allgemeinzustand befanden (Karnofsky-Index 90 – 100 %). Von den verbleibenden Patienten gehörten > 10 % der Gruppe mit einem reduzierten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index 70 – 80 %) und < 2 % der Gruppe mit stark reduziertem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index \leq 60 %) an.

Eine Erklärungsgrundlage für die Tatsache, daß sich > 80 % der Patienten in einem guten Allgemeinzustand befanden, liegt wohl darin, daß, auf das Gesamtpatientenkollektiv (n = 125) gesehen, > 75 % der Patienten ein Alter < 50 Jahre und nur wenige klinisch manifeste Begleiterkrankungen aufwiesen (< 30 %).

Dies spiegelte sich auch in der Auswertung der sozialen Verhältnisse unseres Patientenkollektivs wider, indem bei fast 95 % der Patienten < 50 Jahre die Fähigkeit zur Alleinversorgung bestand und – wie für diese Altersgruppe üblich – fast 55 % in einer Lebensgemeinschaft lebten. Bei den Patienten aus der höchsten Altersgruppe (\geq 50 Jahre) ist anzumerken, daß der Karnofsky-Index als maßgebliches Kriterium für den Allgemeinzustand erwartungsgemäß mit zunehmendem Alter abnahm. Einen Verlust der Fähigkeit zur Eigenversorgung – im Gegensatz zu den Patienten der jüngeren Altersgruppe – oder eine soziale Vereinsamung konnten wir aus der Analyse unserer Daten nicht erkennen.

Die histologische Subklassifikation in unserem Patientenkollektiv im Verhältnis zu anderen Veröffentlichungen ließ keine Abweichungen von der aus der Literatur bekannten Subklassifikationsverteilung erkennen. Der nodulär sklerosierende Typ mit einem Anteil von $\approx 50\%$ war auch in unserer Studie der häufigste Subklassentyp, gefolgt vom Mischtyp mit $\approx 30\%$, der lymphozytenreichen Form mit $\approx 10\%$ und der seltenen lymphozytenarmen Form um 5% [2, 11, 27, 28, 37, 38].

In Bezug auf das Vorkommen und die Verteilung der unterschiedlichen Stadien, das Auftreten von B-Symptomen und die von der *DHSG* definierten Risikofaktoren herrschten in unseren drei Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede. Dies entspricht den Angaben in der Literatur [8, 28, 39, 40].

Zusammenfassend kann man sagen, daß es sich bei dem von uns in einer retrospektiven Studie untersuchten Patientenkollektiv um eine Gruppe mit für den Morbus Hodgkin typischen Patienten- und Lymphomcharakteristika handelt.

4.2 THERAPIE

Bei Erstellung der Auswahlkriterien für unsere retrospektive Analyse konzentrierten wir uns u. a. auf die Erfassung der Spektren von Therapieart und –intensität, die in einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren entwickelt und verabreicht wurden. Es zeigte sich, daß während des Beobachtungszeitraums von zehn Jahren bei $> 90\%$ unserer Patienten entweder eine Therapie in Anlehnung an die Therapieempfehlung der *DHSG* oder eine Therapie innerhalb der entsprechenden Studie der *DHSG* durchgeführt wurde.

Innerhalb der Studie wurden diejenigen Patienten behandelt, die die Einschlusskriterien erfüllten und sich zur Aufnahme in die Studie bereit erklärten. Als Ausschlusskriterien innerhalb der Studien der *DHSG* wurden z. B. zu hohes Alter (> 75 Jahre), Begleiterkrankungen im Vorfeld, die eine protokollgerechte Therapie nicht erlaubten, und Schwangerschaft vorgegeben.

Die im zehnjährigen Beobachtungszeitraum applizierten Therapieformen entsprachen den Erkenntnissen, die die *DHSG* im Rahmen ihrer Studien sammelte.

Die Gruppe der Patienten, die sich in den Stadien I und II nach Ann Arbor ohne Risikofaktoren befand, wurde in der Zeit von 1986 bis 1988 einer 'Extended-field'- (EF-) Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 40 Gy, z. B. als Mantelfeld- oder umgekehrtes Y-Feld-Bestrahlung, unterzogen. Bei einer kompletten Remissionsrate von > 90 % der Patienten dieses Stadiums bei alleiniger Strahlentherapie und einem Langzeitüberleben nach 40 Monaten von circa 90 % [30] wurde in der Zeit von 1988 bis 1994 (HD-4-Studie) als Therapiestandard in diesem Stadium die 'EF'-Bestrahlung mit 40 Gy mit einer 'EF'-Bestrahlung mit 30 Gy und einer Aufsättigung der befallenen Regionen mit 10 Gy in 'Involved field'- (IF-) Technik von der *DHSG* vorgegeben. Diese Therapievariante wurde von der *DHSG* unter dem Aspekt einer Verringerung der Toxizität der 'EF'-Bestrahlung geprüft. Die Therapieergebnisse zeigten, daß die Reduktion der Strahlendosis im 'EF' ohne nachteiligen Einfluß auf die Therapieergebnisse möglich waren [34, 41].

Auf Grund der Studienprotokolländerung im Jahr 1994 (HD-7-Studie) wurden auch unsere Patienten in den folgenden Jahren im limitierten Stadium ausschließlich mit 30 Gy 'EF' plus 10 Gy 'IF' bestrahlt. Als experimenteller Arm erfolgte nach Applikation dieser Bestrahlungstherapie zusätzlich eine Chemotherapie, bestehend aus zwei Zyklen ABVD.

Diese Studienprotokolländerung wurde unter der Vorstellung konzipiert, daß die Rezidivrate von etwa 20 % in fünf Jahren bei alleiniger Strahlentherapie durch eine zusätzliche Chemotherapie gemindert werden könnte [42]. Eine präliminäre Analyse im März 1998 zeigte eine Überlegenheit der zusätzlichen Chemotherapie für das tumorfreie Überleben [43].

Unsere Patienten, die sich im Stadium I A, I B und II A mit einem Risikofaktor, im Stadium II B mit den Risikofaktoren 'hohe BSG' und 'Befall von mindestens drei Lymphknotenarealen' und im Stadium III A ohne Risikofaktoren befanden, wurden nach Definition der *DHSG* dem intermediären Stadium zugeordnet und in der Zeit

von 1986 bis 1999 mit einer Therapie aus zwei Doppelzyklen 'COPP/ABVD' sowie einer 'EF'-Bestrahlung von 40 Gy oder einer 'EF'-Bestrahlung von 20 Gy plus 'IF'-Bestrahlung von 20 Gy behandelt (HD-1-Studie). Die Rate kompletter Remissionen lag bei 87 % und die Rezidivfreiheit in einem vierjährigen Beobachtungszeitraum bei 76 % [44]. Das Langzeitüberleben dieser Patienten betrug nach Auswertung dieser Studie 80 %. Zwischen den beiden Bestrahlungsvarianten bestand kein Unterschied bezüglich des tumorfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens [31].

In der Zeit von 1988 bis 1992 wurden unsere Patienten, die dieser intermediären Gruppe angehörten, mit zwei Doppelzyklen 'COPP/ABVD' oder nach dem Schema 'COPP/ABV/IMEP' mit jeweils einer 'EF'-Bestrahlung von 30 Gy unter Aufsättigung der Bulk-Region auf 40 Gy behandelt (HD-5-Studie). Die Überlebensrate liegt laut Studienausswertung bei 90 % ohne Unterschied zwischen den beiden Chemotherapieformen [45]. Ein Vergleich der Strahlendosen, die im 'EF' laut der Studienprotokolle HD-1 und HD-5 gegeben wurden, nämlich von 20 – 40 Gy nach einer Chemotherapie, machten deutlich, daß kein Unterschied in der Zahl der kompletten Remissionen, im rezidivfreien Überleben und im Gesamtüberleben beobachtet werden konnte. Hiermit wurde gezeigt, daß die Reduktion der Strahlendosis im 'EF' nach Chemotherapie nicht mit einem Verlust an therapeutischer Wirksamkeit, aber mit einer Reduktion an akuter und langfristiger Toxizität einhergeht [45].

Unsere Patienten, die in der Studie oder in Anlehnung an das HD-8-Protokoll in der Zeit seit 1992 behandelt wurden, erhielten als Therapie zwei Zyklen 'COPP/ABVD' und eine 'EF'-Bestrahlung mit 30 Gy oder eine 'IF'-Bestrahlung mit 30 Gy. In einer präliminären Analyse der *DHSG* ergibt sich bisher kein Unterschied im Therapieerfolg, jedoch eine Verminderung der strahleninduzierten Nebenwirkungen [43].

Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, Stadium III B und IV, werden primär mit einer alleinigen Chemotherapie behandelt. Bestrahlt werden zusätzlich initiale Bulk-Tumoren und Residualtumoren. Mit dieser Strategie erreicht man circa 80 % komplette Remissionen, doch rezidivieren rund 50 % dieser Patienten mit fortgeschrittenem Stadium [46, 47]. Das Hauptziel der Therapien richtet sich auf die

Verbesserung der unbefriedigenden Therapieergebnisse im Bereich der fortgeschrittenen Stadien.

In der Zeit von 1986 bis 1988 wurden unsere Patienten mit fortgeschrittenem Stadium mit drei Zyklen 'COPP/ABVD' behandelt. Patienten in kompletter Remission wurden mit einem weiteren Zyklus 'COPP/ABVD' oder einer 20 Gy-IF-Bestrahlung therapiert (HD-3-Studie). Es trat kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiearten auf. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten liegt die Rezidivfreiheit bei 58 % [48, 49].

In der Zeit von 1988 bis 1993 erhielten unsere Patienten dieses fortgeschrittenen Stadiums vier Doppelzyklen 'COPP/ABVD' bzw. vier Zyklen 'COPP/ABV/IMEP' (HD-6-Studie). Es konnte keine Verbesserung der Therapieergebnisse beobachtet werden. Der Versuch, mit einer schnell alternierenden Zytostatikakombination die Therapieergebnisse zu verbessern, mißlang [43].

Auf Grund einer tumorfreien Überlebensrate von nur 50 % nach 5 – 10 Jahren kam es ab 1993 zur Durchführung einer neuen Therapiestrategie in Form einer Intensivierung der konventionellen Chemotherapie mittels Dosiserhöhung und zeitlicher Raffung der Abfolge der Therapiezyklen.

So erhielten unsere Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium ab 1993 viermal 'COPP/ABVD' oder achtmal 'BEACOPP-Basis' oder 'BEACOPP-gesteigert' (HD-9-Studie). Zur Unterstützung wurde im eskalierten Arm der Wachstumsfaktor G-CSF zur Verminderung der Hämatotoxizität appliziert. In einer Zwischenanalyse dieser Therapieform zeigt sich, daß das tumorfreie Überleben für den 'BEACOPP-eskalierten' Arm gegenüber der Basisdosierung signifikant verlängert war (72 % vs. 89 %) [50].

Betrachtet man die Veränderungen der Therapiestrategien der *DHSG*, denen 90 % unserer Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraums von zehn Jahren unterzogen wurden, so läßt sich erkennen, daß der Schwerpunkt der Therapieoptimierung in den frühen und intermediären Stadien die Reduktion der akuten und der Lang-

zeittoxizität der Strahlentherapie und Chemotherapie unter Beibehaltung der guten Therapieergebnisse war.

Die Veränderungen in der Therapiestrategie für die fortgeschrittenen Stadien galten der Verbesserung der Therapieergebnisse durch eine zeit- und dosisintensivierte Therapie. Es bleibt abzuwarten, wie sich die Ergebnisse der Zwischenanalyse weiterentwickeln und ob sich nicht noch eventuelle Spät komplikationen wie z. B. Zweitneoplasien aufzeigen.

Von den neun Patienten (7,2 %), die mit verminderter Therapie, also nicht im Rahmen eines Protokolls der *DHSG* behandelt wurden (siehe Abschnitt 2.5 ab Seite 26), gab es bei nur vier Patienten auf Grund des hohen Alters und bestehender Begleiterkrankungen einen Therapieansatz, der sich nicht an den Protokollen der *DHSG* orientierte. Das Therapiekonzept dieser verminderten Therapie war ein rein palliatives. Eine effektive Aussage über diese Therapiestrategien ist wegen der geringen Fallzahl nicht möglich. Die Fragestellung einer optimalen Therapiestrategie für diese Patienten müßte durch eine sich direkt mit dieser Problematik befassenden Studie an einer größeren Patientenzahl diskutiert werden.

4.3 BEHANDLUNGSERGEBNISSE

In der Auswertung der Therapieergebnisse unserer retrospektiven Studie von 125 an Morbus Hodgkin erkrankten Patienten zeigt sich eine Rate kompletter Remissionen von 82,4 %, ein tumorfreies Überleben von 85,3 % nach fünf Jahren und ein Fünfjahresgesamtüberleben von 81,6 %. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen der *DHSG*, so zeigen sich keine Abweichungen [34, 44, 51]. Der Grund für die Übereinstimmung in den Therapieergebnissen liegt wohl darin, daß > 90 % unserer Patienten in Anlehnung an die oder innerhalb der Studienprotokolle der *DHSG* therapiert wurden. Man muß aber bedenken, daß wir in unserer retrospektiven Analyse ein unselektioniertes Patientenkollektiv betrachtet haben, wogegen in den prospektiven Analysen der *DHSG* ein selektioniertes Patientenkollektiv auf Grund von bestehenden Ausschlußkriterien vorliegt. Die Übereinstimmung der Therapieergebnisse zeigt, daß die Protokolle der *DHSG* Ergebnisse hervorbringen, die trotz bestehender Auswahlkriterien auf ein unselektioniertes Patientenkollektiv übertragbar sind.

Das Ziel unserer retrospektiven Analyse war es auch, bestimmte, vorher definierte Faktoren auf Prognoserelevanz zu überprüfen. Seit langem ist bekannt, daß die Remissionsrate, die Rezidivhäufigkeit sowie das Langzeitüberleben durch prognostische Faktoren, z. B. B-Symptomatik, Zahl der befallenen Lymphknotenregionen, E-Stadien und erhöhte Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, ungünstig beeinflusst werden [52, 53, 54].

Bei der statistischen Analyse unserer Daten zeigten unsere untersuchten Einflußfaktoren – mit Ausnahme der BSG – keine statistische Signifikanz in Bezug auf die komplette Remissionsrate, das Gesamtüberleben und die Rezidivrate.

Darüber hinaus überprüften wir weitere Faktoren auf Prognoserelevanz (Alter, Performance Status, Begleiterkrankungen, soziale Verhältnisse, Therapieart und -intensität). Es zeigte sich bei unserer Analyse, daß der Performance Status einen signifikanten Einfluß auf die Rate kompletter Remissionen und das Gesamtüberleben hatte. Die unterschiedlichen applizierten Therapieintensitäten hatten auf die Rate kompletter Remissionen einen signifikanten Einfluß, während die Begleiterkran-

kungen und die sozialen Verhältnisse (hier speziell die Patienten, die sich allein versorgen konnten, in Relation zu denen, die sich nicht allein versorgen konnten), einen signifikanten Einfluß auf das Gesamtüberleben hatten.

Der Faktor 'Alter' zeigte in Bezug zur Rezidivrate und zum Gesamtüberleben zwar keinen signifikanten Einfluß, wohl auf Grund der kleinen Gruppengröße, doch war hier ein deutlicher Trend auszumachen. Wahrscheinlich messen diese eben genannten Parameter ein ähnliches Phänomen, denn alte Menschen sind besonders häufig in einem schlechten Allgemeinzustand und haben häufiger Begleiterkrankungen, wodurch eine Therapie oft nur mit einer verminderten Intensität durchgeführt werden kann.

Der signifikante Einfluß der Therapieart auf die Rezidivrate läßt sich wohl so erklären, daß die Therapiestrategie einer kombinierten Chemo- und Strahlentherapie die am häufigsten angewandte Therapieform bei dem Großteil der an Morbus Hodgkin erkrankten Patienten darstellt und so einen entsprechend größeren Beitrag zu einer längerfristigen Heilung leistet.

Eine naheliegende Erklärung dafür, daß die anerkannten prognostischen Faktoren und die von der *DHSG* als Risikofaktoren definierten Faktoren – außer der BSG – auf die Therapieergebnisse keinen signifikanten Einfluß hatten, liegt wohl in der Anwendung einer risikoadaptierten Therapie durch die *DHSG*-Therapieprotokolle, mit denen > 90 % unserer Patienten therapiert wurden.

Wie auch aus der Phase III-Studie der *EORTC* ersichtlich, verringert eine aggressive Therapie die prognostische Bedeutung ungünstiger Faktoren [55]. Der signifikante Einfluß der B-Symptomatik auf die Rate kompletter Remissionen, das Gesamtüberleben und die Rezidivrate macht deutlich, daß es sich beim Vorliegen einer B-Symptomatik um ein schwer mit den vorherrschenden Therapiestrategien zu beeinflussendes, aggressives Tumorleiden handelt.

Wie sich aus der Literatur erkennen läßt, gibt es in Bezug auf die Auswahl der Prognosefaktoren unterschiedliche Ansätze: So werden – im Gegensatz zu den von der *DHSG* definierten Risikofaktoren – von der *Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) – Therapy Working Party* als feste Prognosefaktoren das Alter, der Hämoglobinwert und das Gewicht berücksichtigt, um die Patienten für eine aggressive Therapie vorzusehen [56].

In der *Group d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte* werden als prognostische Faktoren beim Morbus Hodgkin auch die LDH und die Lymphozytenzahl berücksichtigt [57].

In einer Veröffentlichung von S. A. Rosenberg von der Stanford University wird postuliert, daß zur Prognoseeinschätzung nur die Unterteilung in zwei Gruppen nötig sei, nämlich in eine Gruppe mit Ann Arbor Stadium I, II und III A sowie eine zweite Gruppe mit den Stadien III B und IV [7].

Für die Gruppe der Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium konnten kürzlich sieben Faktoren ermittelt werden, die unabhängig voneinander prognostische Relevanz besaßen (Serum-Albumin, Hämoglobinwert, Geschlecht, Alter, Ann Arbor Stadium, Leukozytenzahl, Lymphozytenzahl) [58]. Die Identifikation dieser Prognosefaktoren bildet eine gute Grundlage für eine weitere Optimierung der Behandlung von Patienten mit Morbus Hodgkin.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Behandlung des Morbus Hodgkin hat in den vergangenen Jahrzehnten große Fortschritte verzeichnet. Mit den in prospektiven Studien angewandten Therapie-schemata ist heute die Mehrzahl der Patienten heilbar. In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten mit Morbus Hodgkin untersucht, die zwischen 1986 und 1995 in der Abteilung für Onkologie und Hämatologie der Medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf, Hamburg, behandelt wurden. Ziel der Arbeit war es zu überprüfen, ob die in prospektiven Studien erzielten Ergebnisse an einer unselektionierten Gruppe von Patienten reproduzierbar sind.

In dem genannten Zeitraum wurden 125 Patienten mit Morbus Hodgkin im Alter von 17 – 85 Jahren behandelt. 51 Patienten gehörten der Altersgruppe < 30 Jahre an, 44 Patienten der Altersgruppe 30 bis < 50 Jahre und 30 Patienten der Altersgruppe \geq 50 Jahre. Der häufigste histologische Subtyp war die noduläre Sklerose (69 Patienten), gefolgt vom Mischtyp (35 Patienten), dem lymphozytenreichen Typ (10 Patienten) und dem lymphozytenarmen Typ (3 Patienten). 88 Patienten wurden in frühen Krankheitsstadien diagnostiziert (Stadium I nach Ann Arbor Klassifikation: 19 Patienten; Stadium II: 69 Patienten), wohingegen 37 Patienten ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium bei Diagnose aufwiesen (Stadium III: 26 Patienten; Stadium IV: 11 Patienten). 42 Patienten wiesen sogenannte B-Symptome auf, während 83 Patienten frei von Tumorallgemeinsymptomen waren. Die Behandlung bestand bei 31 Patienten in einer reinen Radiatio (ausschließlich Stadium I und II); 12 Patienten, meist im Stadium IV, erhielten eine reine Chemotherapie, und 82 Patienten erhielten eine kombinierte Chemo- und Radiotherapie.

Die verschiedenen im Laufe der untersuchten zehn Jahre angewandten Therapiekonzepte wurden nach ihrer Intensität in drei Grade eingeteilt, wobei der Kontrollarm des jeweils gültigen Studienprotokolls der *DHSG* als mittlere Intensität oder Standardtherapie definiert wurde. 74 Patienten wurden in die Protokolle der *DHSG* eingeschlossen, 47 Patienten erhielten eine Therapie in Anlehnung an die genannten Protokolle, wohingegen 4 Patienten mit anderen Therapieansätzen behandelt wurden. Bei insgesamt 88 Patienten wurde eine Therapiestrategie in Standarddosierung gewählt, 28 Patienten erhielten eine Therapie in gesteigerter und 9 Patienten eine Therapie in verminderter Intensität. Der Anteil an Patienten, der mit verminderter Intensität behandelt wurde, stieg von 2 % in der jüngsten Altersklasse auf 13,3 % in der höchsten Altersklasse.

Bezogen auf die Gesamtgruppe der Patienten betragen die Rate an Vollremissionen 82,4 %, das Fünfjahresgesamtüberleben in der Kaplan-Meier-Analyse 81,6 % (mediane Beobachtungszeit: 31,9 Monate), die Rezidivrate der 103 in eine Vollremission überführten Patienten 11,7 % und das rezidivfreie Fünfjahresüberleben dieser Subgruppe nach Abschluß der Behandlung 85,3 %.

Die genannten vier Verlaufsp Parameter wurden nachfolgend auf ihre Abhängigkeit von verschiedenen patienten-, lymphom- oder therapiespezifischen Parametern in einer univariaten Analyse weiter untersucht. Die patientenabhängigen Parameter waren das Alter, der Allgemeinzustand (Performance Status), das Vorhandensein von Begleiterkrankungen sowie Eigenschaften des sozialen Umfeldes.

Die lymphomabhängigen Variablen waren das Ausbreitungsstadium, das Vorhandensein von B-Symptomen, das Vorhandensein extranodaler Manifestationen, die Zahl befallener Lymphknotenstationen sowie die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit.

Therapieabhängige Variablen waren die gewählte Behandlungsmodalität (Strahlentherapie, Chemotherapie oder kombinierte Chemo- und Strahlentherapie) sowie die Therapieintensität.

Statistisch signifikante Zusammenhänge wurden durch eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $< 5\%$ definiert. Die Rate kompletter Remissionen zeigte eine signifikante Abhängigkeit vom Performance Status, vom Vorhandensein von B-Symptomen und von der Therapieintensität, wobei die Vollremissionsrate bei verminderter Intensität auf $22,2\%$ sank. Das Gesamtüberleben wurde statistisch signifikant vom Performance Status, von der Zahl klinisch manifester Begleiterkrankungen, von Aspekten des sozialen Umfeldes und vom Vorhandensein von B-Symptomen beeinflusst. Alte Patienten und eine verminderte Therapieintensität zeigten einen Trend zu einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Die Rezidivrate wurde statistisch signifikant von der gewählten Therapieform beeinflusst, wobei eine alleinige Chemotherapie oder eine alleinige Radiatio, ebenso wie die Verabreichung einer Therapie in verminderter Intensität, mit einer deutlichen Erhöhung der Rezidivwahrscheinlichkeit einherging. Ein schlechter Performance Status zeigte einen statistisch nicht signifikanten Trend zu einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit. Das tumorfreie Überleben derjenigen Patienten, bei denen eine Vollremission erzielt wurde, zeigte mit keiner der o. g. Variablen einen statistisch signifikanten Zusammenhang.

23 der 125 Patienten waren zum Zeitpunkt der Analyse verstorben. Bei 13 Patienten war der Tod durch das Lymphom bedingt, bei 5 Patienten durch die Therapie und bei weiteren 5 Patienten durch anderweitige Erkrankung. 12 der 23 verstorbenen Patienten gehörten der höchsten Altersklasse an. Auch hier waren lymphombedingte Todesursachen (6 Patienten) weit häufiger als therapiebedingte (1 Patient).

Die vorliegende retrospektive Analyse von Patienten mit Morbus Hodgkin zeigt, daß die guten Ergebnisse, die in prospektiven Therapiestudien erreicht werden, auf ein primär nicht selektiertes Patientengut übertragbar sind. Mit den heute gängigen Therapiestrategien erwiesen sich in einer univariaten Analyse der Performance Status, das Vorhandensein von B-Symptomen und die Intensität der gewählten Behandlung als wichtige Prognosefaktoren. Da therapiebedingte Todesfälle in allen Altersstufen selten sind, sollte eine Reduktion der Behandlungsintensität allein auf Grund fortgeschrittenen Alters mit Zurückhaltung erfolgen.

6 LITERATUR

- 1 Classen – Diehl – Kochsiek: Innere Medizin. Urban & Schwarzenberg, 1994; 3. Auflage, S. 180-186
- 2 Mitrou PS, Fischer C, Szepesi S, und Heimer K: Therapieergebnisse beim Morbus Hodgkin. Dtsch med Wschr 115 (1990), 1783-1789, © Georg Thieme Verlag Stuttgart • New York
- 3 Zantinga AR, Coppes MJ: Thomas Hodgkin (1798–1866): pathologist, social scientist, and philanthropist. Med Pediatr Oncol 1996; 27(2): 122-7
- 4 Banks PM: The Pathology of Hodgkin's Disease. Semin Oncol, Vol 17, No 6, 1990: pp 683-695
- 5 Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB: Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. Cancer 1966; 19: 317-344
- 6 Lukes RJ, Craver LF, Hall TC: Report of the nomenclature committee. Cancer Res 1966; 26: 1311-1317
- 6a Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, and Warnke RA: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84 (5): 1361-1392
- 6b Stein H, Hiddemann W: Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome. Deutsches Ärzteblatt 1999; 96: 2550-2557

- 7 Rosenberg SA: The management of Hodgkin's disease: Half a century of change. The Kaplan Memorial Lecture. *Ann Oncol* 7: 555-560, 1996
- 8 Erdkamp FL, Breed WP, Bosch LJ, Wijnen JT, Blijham GB: Hodgkin Disease in the Elderly. *Cancer* 1992; 70: 830-834
- 9 Hooper WC, Holman RC, Strine TW, and Chorba TL: Hodgkin Disease Mortality in the United States: 1979 – 1988. *Cancer* 1992; 70: 1166-1171
- 10 Chen YT, Zheng T, Chou MC, Boyle P, Holford TR: The Increase of Hodgkin's Disease Incidence among Young Adults. Experience in Connecticut, 1935 – 1992. *Cancer* 1997; 79: 2209-18
- 11 Foss-Abrahamsen A, Egeland T, Hansen S, Langholm R, Holte H, Kvaloy S: Hodgkin's disease in a national and hospital population: trends over 20 years. *Eur J Cancer* 1997; 33 (14): 2380-3
- 12 Glaser SL, Jarrett RF: The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9(3): 401-16
- 13 Diehl V, Kirchner HH, Burrichter H, Stein H, Fonatsch C, Gerdes J, Schaadt M, Heit W, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, Heintz F, Sueno K: Characteristics of Hodgkin's disease derived cell lines. *Cancer Treatment Reports* 1982; 66: 615-632
- 14 Diehl V: Hodgkin's disease: the Remaining Challenge; *European Surgical Research*, Karger 17: 388-398, 393, 1985

- 14a Küppers R, Klein U, Hansmann ML, Rajewsky K: Cellular origin of human B-cell lymphomas. In: Mechanisms of Disease. Epstein FH (ed). N Engl J Med 1999; 341: 1520-1529
- 15 Dolcetti R, Boiocchi M: Epstein-Barr-Virus in the pathogenesis of Hodgkin's disease. Biomed Pharmacother 1998; 52(1): 13-25
- 16 Okano M: Epstein-Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases. Acta Paediatr 1998; 87(1): 11-8
- 17 Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, Ambinder RF, Jarrett RF, Brousset P, Pallesen G, Gulley ML, Khan G, O'Grady J, Hummel M, Preciado MV, Knecht H, Chan JK, Claviez A: Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. Int J Cancer 1997; 70(4): 375-382
- 18 Chapman AL, Rickinson AB: Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. Ann Oncol 1998; 9 (Suppl 5): 5-16
- 19 Tesch H, Bohlen H, Wolf J, Engert : Pathogenese und Therapie des Hodgkin-Lymphoms. Med Klin 1998; 93(2): 82-90
- 20 Tesch H, Diehl V: Hodgkin's disease: from basic science to clinical application. Leukemia 1996; 10 (Suppl 2): 74-7
- 21 Stiller CA: What causes Hodgkin's disease in children? Eur J Cancer. 1998, 34 (4): 523-8
- 22 Jarrett AF, Armstrong AA, Alexander E: Epidemiology of EBV and Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 1996; 7(Suppl 4): 5-10

- 23 McCunney RJ: Hodgkin's disease, work, and the environment. A review. *J Occup Environ Med* 1999; 41(1): 36-46
- 24 Niedobitek G: The role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1996; 7 (Suppl 4): 11-7
- 25 Twomey JJ, Rice L: Impact of Hodgkin's Disease upon the immune system. *Semin Oncol* 1980; 7: 114-125
- 26 Kumar RK, Penny R: Cell-mediated immune deficiency in Hodgkin's disease. *Immunol Today* 1982; 3: 269-272
- 27 Enblad G, Glimelius B, and Sundström C: Treatment outcome in Hodgkin's disease in patients above the age of 60: A population-based study. *Ann Oncol* 2: 297-302, 1991
- 28 Guinee VF, Giacco GG, Durand M, van den Blink JW, Gustavsson A, McVie JG, Zewuster R, Dische S, Fahey T, and Lane Warren: The Prognosis of Hodgkin's Disease in Older Adults. *J Clin Oncol*, Vol 9, No 6 (June), 1991: pp 947-953
- 29 Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, Monconduit M, Thomas J, Burgers MJ, Noordijk EM, Tanguy A, Meerwaldt JH, Le Fur R: Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early stage Hodgkin's disease. The H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 11; 2258-2272, 1993.
- 30 Hoppe RT: Radiation therapy in the management of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990; 6: 704-715

- 31 Pavlowsky A, Maxchio M, Santarelli MT, Muriel FS, Corrado C, Garcia I, Schwartz L, Montero C, Sanahuja FL, Magnasco O: Randomized trial of radiotherapy vs. chemotherapy plus radiotherapy for stage I-II Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1466-1473
- 32 Pfreundschuh M, Diehl V: Therapie rezidivierender Hodgkin-Lymphome. *Dtsch med Wschr* 114, 916-921, 1989
- 33 De Vita VT Jr., Serpick AA, Carbone PP: Combination chemotherapy in the treatment of advance Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970; 73: 881-895
- 34 Wolf J, und Diehl V: Morbus Hodgkin – Pathogenese und Therapie. *Therapeutische Umschau*, Band 53, 1996, Heft 2, 140-146
- 35 Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M: Report of the committee on Hodgkin's Disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860-1861
- 35a Bühl A, Zofel P: SPSS für Windows. Version 6. Praxisorientierte Einführung in die moderne Datenanalyse. Addison Wesley Publishing Company. 1994, 1. Auflage
- 35b Mantel N, Haenszel W: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of diseases. *J N C I* 1959; 22: 209-220
- 35c Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481

- 36 Henry-Amar M, and Somers R: Survival Outcome After Hodgkin's Disease: A Report From the International Data Base on Hodgkin's Disease. *Semin Oncol* 1990; 17 (6): 758-768
- 37 Kennedy BJ, Fremgen AM, Menck HR: The National Cancer Data Base Report on Hodgkin's Disease for 1985 – 1989 and 1990 – 1994. *Cancer* 1998; 83: 1041-7
- 38 Mazza P, Bocchia M, Zinzani PL, Fiacchini M, Gherlinzoni F, Bandini G, Bendandi M, Frezza GP, Neri ST, Barbieri E, Tura S: Hodgkin's Disease: Summary of twenty years experience. *Haematologica* 1992; 77: 487-93
- 39 Forsyth PD, Bessell EM, Moloney AJ, Leach ICH, Davies JM, and Fletcher J: Hodgkin's Disease in patients older than 70 years of age: a registry-based analysis. *Eur J Cancer* 1997; 33 (10): 1638-1642
- 40 Mir R, Anderson J, Strauchen J, Nissen NI, Cooper R, Rafla S, Canellos GP, Bloomfield CD, Gottlieb AJ, Peterson B, Barcos M, and the Cancer and Leukemia Group B: Hodgkin Disease in patients 60 years of age or older. *Cancer* 1993; 71: 1857-66
- 41 Duhmke E, Diehl V, Loeffler M, Mueller RP, Ruehl U, Willich N, Georgii A, Roth S, Matthaei D, Sehlen S, Brosteanu O, Hasenclever D, Wilkowski R, Becker K: Randomized trial with early-stage Hodgkin's disease testing 30 Gy vs. 40 Gy extended field radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(2): 305-10

- 42 Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P: Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials. 1964 – 1987. *Blood* 1989; 73: 47-56
- 43 Diehl V, Wolf J, Walshe R, Tesch H, Löffler M: Die Therapie des Morbus Hodgkin. Optimierung über vier Studiengenerationen. *Internist* 1998; 39: 917-926
- 44 Lathan B, Pfreunds Schuh M, und Diehl V: Therapiestrategien des Morbus Hodgkin. *Internist* 1993; 34: 146-154
- 45 Löffler M, Diehl V, Pfreunds Schuh M, Ruhl U, Hasenclever D, Nisters-Backes H, Sieber M, Tesch H, Franklin J, Geilen W, Bartels H, Cartoni C, Dolken G, Enzian J, Fuchs R, Gassmann W, Gerhartz H, Hagen-Aukamp U, Hiller E, Hinkelbein H, Hinterberger W, Kirchner H, Koch P, Kruger B, Schwarze EW: Dose-response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate-stage Hodgkin's disease: *J Clin Oncol* 1997; 15: 2275-2287
- 46 Bonadonna G: Chemotherapy strategies to improve the control of Hodgkin disease. *Cancer Res* 1983; 42: 4309-4320
- 47 Canellos GP, Come SE, Skarin AT: Chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Sem Hematol* 1983; 20: 1-24
- 48 Diehl V, Pfreunds Schuh M, Löffler M, Ruhl U, Hiller E, Gerhartz H, Kirchner H: Cooperative trials of Hodgkin's lymphoma in the Federal Republic of Germany. *Cancer Res Clin Oncol* 1990; 116 (1): 106-108

- 49 Diehl V, Loeffler M, Pfreundschuh M, Ruehl U, Hasenclever D, Nisters-Backes H, Sieber M, Smith K, Tesch H, Geilen W: Further chemotherapy versus low-dose involved-field radiotherapy as consolidation of complete remission after six cycles of alternating chemotherapy in patients with advance Hodgkin's disease. German Hodgkin's Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 1995; 6 (9): 901-10
- 50 Diehl V, Sieber M, Ruffer U, Lathan B, Hasenclever D, Pfreundschuh M, Loeffler M, Lieberz D, Koch P, Adler M, Tesch H: BEACOPP: An intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1997; 8: 143-148
- 51 Hartmann F, Pfreundschuh M, Diehl V: Übersicht: Prognose und Therapie des Morbus Hodgkin. *Medizinische Klinik* 1996; 91: 75-79
- 52 Leopold KA, Canellos GP, Rosenthal D, Shulman LN, Weinstein H, Mauch P: Stage IA-IIIB Hodgkin's disease. Staging and treatment of patients with large mediastinal adenopathy. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1059-1065
- 53 Specht L, Nordentoft AM, Cold S, Clausen NT, Nissen NI: Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease. *Cancer* 1988; 61: 1719-1727
- 54 Willett G, Linggood RM, Meyer J, Orlow E, Lindfors K, Doppke P, Aisenberg AC: Results of treatment of stage IA and IIA Hodgkin's disease. *Cancer* 1987; 59: 1107-1111

- 55 Carde P, Burgers JMV, Henry-Amar M, Hayat M, Sizoo W, van der Scheuren E, Monconduit M, Noordijk EM, Lustmann-Marechal J, Tanguy A, de Pauw B, Casset JM, Cattan A, Schneider M, Thomas J, Meerwaldt JH, Somers R, Tubiana M: Clinical stages I and II Hodgkin's Disease. A specifically tailored therapy according to prognostic factors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 239-252
- 56 Proctor SJ, Taylor P, Donnan P, Boys R, Lennard A, Prescott RJ with members of the Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG)Therapy Working Party: A numerical prognostic index for clinical use in identification of poor-risk patients with Hodgkin's disease at diagnosis. *Eur J Cancer* 1991; 27(5): 624-629
- 57 Ferme C, Bastion Y, Brice P, Lederlin P, Divine M, Gabarre J, Assouline D, Ferrant A, Berger F, Lepagne E: Prognosis of patients with advanced Hodgkin's disease: evaluation of four prognostic models using 344 patients included in the Group d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte Study. *Cancer* 1997; 80 (6): 1124-33
- 58 Hasenclever D, Diehl V, for the International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-1514

7 DANKSAGUNG

Ich möchte Herrn Prof. Dr. D. K. Hossfeld, Direktor der Abteilung für Onkologie und Hämatologie der Medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf, Hamburg, danken für die Erlaubnis zur Durchführung der Arbeit in seiner Abteilung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. U. Dührsen, für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bedanken bei Herrn H. P. Brose, Medizinischer Dokumentator im IMDM, Abteilung Mathematik in der Medizin des Universitätskrankenhauses Eppendorf, Hamburg, sowie bei allen Mitarbeitern, insbesondere bei Frau M. Lohr, aus der Abteilung für Onkologie und Hämatologie der Medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf für ihre Hilfe bei der Erfassung und Auswertung der Daten.

Mein tief empfundener Dank gilt jedoch in ganz besonderem Maße meinen Eltern, Magdalena und Dieter Kleinert, sowie meiner Freundin Jennifer.