



Archiviert, nicht die
aktuelle Version der Leitlinie

Hodgkin Lymphom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.2 Epidemiologie	2
4 Klinisches Bild	2
5 Diagnose	3
5.2 Diagnostik	3
5.2.1 Erstdiagnose	3
5.3 Klassifikation	4
5.3.2 Stadieneinteilung	4
5.4 Prognostische Faktoren (Risikogruppen gemäß GHSG)	5
5.5 Differenzialdiagnose	6
6 Therapie	6
6.1 Therapiestruktur	6
6.1.1 Erstdiagnose	6
6.1.1.1 Frühe Stadien	7
6.1.1.2 Intermediäre Stadien	8
6.1.1.3 Therapie für fortgeschrittene Stadien	8
6.1.1.4 Therapie für Patienten >60 Jahre	9
6.1.1.5 Therapie des NLPHL	9
6.1.2 Therapie im Rezidiv	9
6.1.3 Erhaltungstherapie	11
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	12
8.1 Verlaufskontrolle	12
8.2 Nachsorge	12
9 Literatur	12
10 Aktive Studien	15
11 Therapieprotokolle	15
14 Links	15
15 Anschriften der Verfasser	16
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	16

Hodgkin Lymphom

Stand: Februar 2016

Autoren: Michael Fuchs, Andreas Engert, Richard Greil, Andreas Lohri

1 Zusammenfassung

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Betroffen sind vor allem Jugendliche und junge Erwachsene, ein Hodgkin-Lymphom kann aber auch im höheren Lebensalter auftreten. Auf der Grundlage der initialen Stadieneinteilung hat die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg) eine Stratifizierung für die risikoadaptierte Therapie entwickelt: Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko werden mit kurzen Chemotherapieprotokollen in Kombination mit Bestrahlung, Patienten mit hohem Rezidivrisiko mit intensiver Chemotherapie behandelt. Durch die Stadien-adaptierte Therapie können heute über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Die neoplastischen Zellen lassen sich in der überwiegenden Zahl der Fälle von B-Lymphozyten ableiten. Charakteristisch ist eine geringe Zahl von malignen Hodgkin-Reed-Sternberg (H-RS) Zellen, die von zahlreichen reaktiven Zellen (Bystander Cells) umgeben sind.

Die häufigsten Primärlokalisationen sind zervikal (60-80%), mediastinal und inguinal. Die Ausbreitung des Hodgkin-Lymphoms erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen oder per continuitatem in extralymphatische Organe.

Unter der Federführung der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg) wurde 2012 eine S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten erstellt. Diese enthält weitere wichtige Informationen zu den einzelnen Themenkomplexen sowie ausführliche Literaturangaben.

2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz beträgt 2-3/100.000 pro Jahr. Der Altersgipfel liegt bei 32 Jahren.

4 Klinisches Bild

Patienten stellen sich häufig mit länger andauernden, z. T. undulierenden Lymphknotenschwellungen vor, die in den meisten Fällen schmerzlos sind. Fieber (u. U. in Form des Pel-Ebstein-Fiebers), Nachtschweiß, Gewichtsabnahme oder Pruritus können als begleitende Symptome auftreten. Der in der Literatur z. T. als charakteristisch beschriebene Alkoholschmerz tritt nur selten (ca. 5%) auf.

Laborveränderungen wie z. B. BSG- oder CRP-Erhöhung, Leukozytose, Eosinophilie oder Lymphozytopenie sind uncharakteristisch. Es gibt keinen für das Hodgkin Lymphom spezifi-

schen Laborparameter, der zur Diagnostik oder Verlaufskontrolle herangezogen werden kann.

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Die histologische Diagnose erfolgt durch eine Lymphknotenbiopsie, wobei wenn möglich ein ganzer Lymphknoten entnommen werden sollte. Eine Feinnadelaspiration (Zytologie) ist aufgrund des geringen Anteils an H-RS Zellen und der kaum beurteilbaren Lymphknotenstruktur nicht ausreichend. Da die Diagnosestellung für den Pathologen sehr schwierig sein kann, sollte eine Beurteilung durch einen Referenzpathologen angestrebt werden. Bei initialer Beurteilung als „reaktive Veränderung“ und klinischer Progredienz sollte eine erneute Biopsie durchgeführt werden.

Da die Therapie des Hodgkin Lymphoms streng Stadien-abhängig erfolgt, ist eine präzise Festlegung des initialen Stadiums (Staging) unbedingt erforderlich, siehe [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Untersuchungen zur Stadienerhebung (Staging)

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese	B-Symptome <ul style="list-style-type: none"> • Fieber • Nachtschweiß (mit Wechsel der Wäsche) • ungewollter Gewichtsverlust (<10% des KG in 6 Monaten)
körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • Tastbare Lymphknoten • Hepatosplenomegalie
Laboruntersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • Blutbild mit Differenzialblutbild • BSG • LDH, GOT, GPT, AP, Gamma GT, Harnsäure, Kreatinin
Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> • Röntgen Thorax • CT Hals (mit Kontrastmittel) • CT Thorax (mit Kontrastmittel) • CT Abdomen (mit Kontrastmittel)
Knochenmarkpunktion	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirat (Zytologie) • Biopsie (Histologie)

Bei Durchführung einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zum Staging, kann auf die obligate Knochenmarkpunktion verzichtet werden [1, 2]. Der negativ-prädiktive Wert der PET liegt bei 99%. PET-positive Herde sollten ggf. biopsiert werden.

Die Durchführung einer Leberbiopsie ist nur bei Verdacht auf einen diffusen Leberbefall (z. B. unklare AP-Erhöhung) angezeigt, sofern ein solcher die Therapiewahl beeinflussen würde. Finden sich im Rahmen der Staging-Untersuchungen fokale Läsionen in der Leber (CT und/oder Ultraschall), ist ein Befall zu unterstellen.

Die explorative Laparotomie mit Splenektomie wird nicht mehr empfohlen [II, A].

Die routinemäßige Durchführung einer PET im Rahmen des initialen Stagings wird empfohlen [3]. In Deutschland werden die Kosten für die PET zum Staging bei erwachsenen Patienten bisher (Stand Dezember 2015) jedoch in der Regel nicht erstattet.

Zur Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko für Akut- und / oder Spätkomplikationen sind weitere Untersuchungen obligat (siehe [Tabelle 2](#)).

Tabelle 2: Prätherapeutische Untersuchungen zur Toxizität

Organ	Untersuchungen
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenfunktion
Herz	<ul style="list-style-type: none"> • EKG • Herz-Echo
Fertilität	<ul style="list-style-type: none"> • Vorstellung in der Reproduktionsmedizin

5.3 Klassifikation

Die Klassifikation des Hodgkin Lymphoms erfolgt nach der WHO-Klassifikation:

1. Nodulär-lymphozytenprädominantes Hodgkin Lymphom (NLPHL; Synonyme: LPHD, noduläres Paragranulom)

Das NLPHL macht etwa 5% aller Hodgkin Lymphome aus. Die malignen Zellen werden im Unterschied zum klassischen Hodgkin Lymphom L&H (lymphocytic and histiocytic) genannt und tragen meist die B-Zell-Antigene CD20 und CD79a
2. Klassisches Hodgkin Lymphom (cHL)
 - Nodulär-sklerosierender Typ (NS)
 - Mischtyp (MC)
 - Lymphozytenreicher Typ (LR)
 - Lymphozytenarmer Typ (LD)
 - Nicht-klassifizierbares HL

Die Tumorzellen des klassischen Hodgkin Lymphoms werden als Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (H-RS) bezeichnet und tragen typischerweise die Antigene CD30 und CD15. Die histologische Subklassifikation innerhalb der Diagnose cHL hat bisher keine therapeutischen Konsequenzen.

Durch eine Stadien-adaptierte Therapie können heute über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter.

5.3.2 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt von Stadium I bis IV nach der modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation, siehe [Tabelle 3](#).

Tabelle 3: Modifizierte Ann Arbor Klassifikation

Stadium I	Befall in einer Lymphknotenregion oder
-----------	---

	Vorliegen eines einzigen lokalisierten Befalls außerhalb des lymphatischen Systems (I,E)
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischen Gewebe
Zusatz A	Es liegen keine B-Symptome vor
Zusatz B	Es liegen B-Symptome vor

Lymphatisches Gewebe: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer'scher Rachenring, Blinddarm, Peyer-Plaques.

B-Symptome:

nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38°C;

nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß (Wechsel der Nachtwäsche);

nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten.

5.4 Prognostische Faktoren (Risikogruppen gemäß GHSG)

Eine Zusammenfassung in Gruppen nach Lymphomausbreitung und Risikofaktoren wird von allen internationalen Studiengruppen durchgeführt [II-III, A]. Die europäischen Studiengruppen (GHSG, EORTC, GELA) haben sich in ihrer Risikostratifizierung jedoch in den letzten Jahren deutlich angenähert, so dass hier mittlerweile nur noch geringe Unterschiede bestehen. Die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG) verwendet die folgende Einteilung, welche sich in der Praxis bewährt hat, siehe [Abbildung 1](#).

Abbildung 1: Risikogruppen - Einteilung der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG)

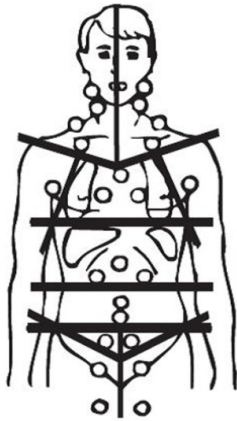
		Stadium (Ann Arbor)			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
Risikofaktoren	keine	frühe Stadien		fortgeschrittene Stadien	
	≥ 3 befallene LK-Areale	intermediäre Stadien			
	hohe BSG				
	großer Mediastinaltumor	fortgeschrittene Stadien			
	extranodaler Befall				

Risikofaktoren gemäß GHSG sind

- Befall von 3 oder mehr Lymphknotenarealen (s. [Abbildung 2](#))

- hohe BSG (in der ersten Stunde; $\geq 50\text{mm}$ ohne B-Symptome, $\geq 30\text{mm}$ mit B-Symptomen)
- großer Mediastinaltumor ($\geq 1/3$ des maximalen Thoraxquerdurchmessers in der konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax)
- E-Befall

Abbildung 2: Darstellung der Lymphknotenareale



5.5 Differenzialdiagnose

Als Differentialdiagnose kommen alle entzündlich bedingten Lymphknotenvergrößerungen bakterieller oder viraler Genese (z.B. Tuberkulose, Toxoplasmose, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalie-Virus, HIV) in Betracht. Des Weiteren sind andere maligne Lymphome, Lymphknotenmetastasen solider Tumoren, Thymome, Keimzelltumoren oder eine Sarkoidose in die differentialdiagnostischen Erwägungen einzubeziehen und ggf. auszuschließen.

6 Therapie

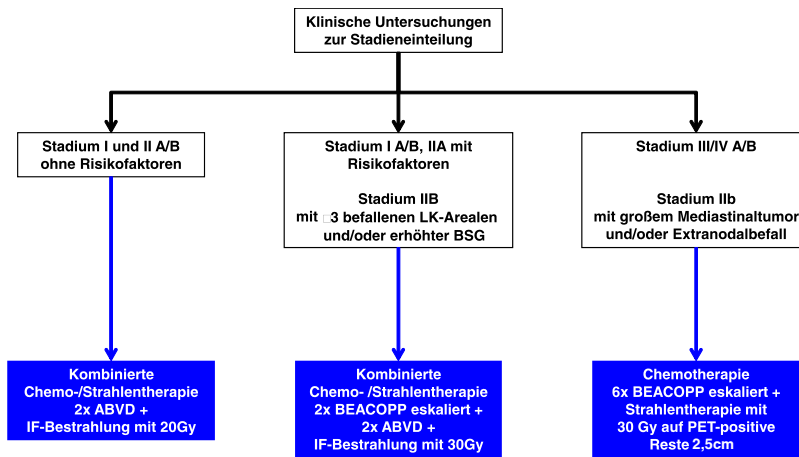
6.1 Therapiestruktur

Patienten mit Hodgkin Lymphom sollten wenn immer möglich im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden.

6.1.1 Erstdiagnose

Die Therapie sollte unmittelbar nach der Diagnose und der Stadienfestlegung beginnen. Da die Therapieintention bei Erstdiagnose fast immer kurativ ist, sollte eine Dosisreduktion nur bei gut begründeten Ausnahmen erfolgen. Lediglich bei extrem komorbiden Patienten kann eine primär palliative Therapiestrategie erwogen werden. Ein Algorithmus für die Therapie außerhalb von Studien bei Patienten zwischen 18 und 60 Jahren ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

Abbildung 3: Algorithmus für die stadienadaptierte Therapie bei Erstdiagnose von Patienten zwischen 18 und 60 Jahren (außerhalb von Studien)



Legende:

— palliativer Therapieansatz; — kurativer Therapieansatz

Als Spätfolgen der Chemo- und Strahlentherapie werden u.a. Infertilität, Hypothyreose und koronare Herzerkrankung beobachtet. Darüber hinaus ist das Risiko für Sekundärmalignome (AML/MDS, NHL, solide Tumoren) erhöht. Dieses Risiko bleibt lebenslang bestehen und ist abhängig von der kumulativen Dosis und Auswahl der verabreichten Zytostatika sowie von Dosis und Feldgröße der Strahlentherapie.

6.1.1.1 Frühe Stadien

Standardtherapie für frühe Stadien ist eine Kombinationstherapie, bestehend aus einer kurzen Chemotherapie gefolgt von einer Involved-Field-Radiotherapie (IF-RT). Diese Kombination ist sowohl einer alleinigen Strahlentherapie als auch einer alleinigen Chemotherapie hinsichtlich der Tumorkontrolle überlegen [4, 5]. Standard für die Chemotherapie sind 2 Zyklen des ABVD Regimes [6], siehe [Medikamentöse Tumorthherapie Protokolle](#). Als Standard für die Dosis der Strahlentherapie gelten 20Gy [I, A].

Im Rahmen der HD-13 Studie der GHSG wurde untersucht, ob einzelne Substanzen aus dem ABVD-Regime entfernt werden können. Die Studienarme ohne Dacarbazin (ABV und AV) wurden aufgrund erhöhter Ereignisraten frühzeitig geschlossen. Der abgeschlossene Studienarm AVD zeigt in der Endauswertung ein ca. 6% schlechteres PFS als ABVD, so dass ein Weglassen von Bleomycin nicht empfohlen wird [7].

Die Frage, ob für einzelne Patienten die Strahlentherapie entbehrlich ist, wird derzeit in klinischen Studien wie der HD16-Studie der GHSG untersucht, siehe Kapitel 10. Aktive Studien.

Sowohl die H10-Studie der EORTC als auch die RAPID-Studie aus Großbritannien haben diese Frage ebenfalls untersucht. Beide Studien zeigen, dass ein Weglassen der Strahlentherapie zu einer erhöhten Rezidivrate führt. Die EORTC stoppte ihre Studie und kam zu dem Schluss, dass Patienten eine Bestrahlung erhalten sollten [8]. Die Autoren der RAPID-Studie hingegen folgerten, obwohl die statistische nicht-Unterlegenheit nicht gezeigt werden konnte, dass das Weglassen der Strahlentherapie bei PET—negativen Patienten nach 3 Zyklen ABVD möglich sei [9].

6.1.1.2 Intermediäre Stadien

Standardtherapie für intermediäre Stadien ist eine Kombinationstherapie bestehend aus einer Chemotherapie gefolgt von einer Involved-Field-Radiotherapie (IF-RT). Der weitestgehend akzeptierte Standard besteht aus 4 Zyklen ABVD gefolgt von 30Gy IF-RT [I, A]. Jedoch zeigte die Endauswertung der HD14-Studie der GHSG eine Verbesserung der Tumorkontrolle (PFS nach 5 Jahren) von 89,1% auf 95,4% unter Verwendung von 2 Zyklen BEACOPPeskaliert (siehe [Medikamentöse Tumorthérapie Protokolle](#)) gefolgt von 2 Zyklen ABVD (2+2) und 30Gy IF-RT [10]. Die moderat erhöhte Toxizität des BEACOPPeskaliert Armes hatte keine erhöhte Mortalität zur Folge. Auch war die Fertilität nach dem „2+2“ Schema (2x BEACOPPeskaliert + 2x ABVD) gegenüber 4x ABVD nicht reduziert und die Rate an sekundären hämatologischen Neoplasien nicht erhöht. Der Benefit des „2+2“ Schemas gilt über alle Risikogruppen innerhalb der intermediären Stadien. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte bisher aber aufgrund der zur Verfügung stehenden effektiven Salvage-Therapien nicht gezeigt werden. Für Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten kein BEACOPPeskaliert erhalten können oder eine Therapie mit BEACOPPeskaliert ablehnen, stellt die Therapie mit 4x ABVD eine akzeptable Alternative dar.

Im Rahmen der HD11 Studie der GHSG wurde geprüft, ob eine Reduktion der Strahlentherapie nach 4 Zyklen ABVD von 30Gy auf 20Gy möglich ist. Die Endauswertung zeigt eine Verschlechterung des FFTF (-4,7% nach 5 Jahren), so dass eine Unterlegenheit nicht ausgeschlossen werden kann [11]. Nach 4 Zyklen ABVD sollte daher die Bestrahlung mit 30Gy in IF Technik erfolgen. Die Frage, ob die zu bestrahlenden Felder weiter verkleinert werden können (Involved-Node RT), wird derzeit in klinischen Studien untersucht (HD17 Studie der GHSG).

6.1.1.3 Therapie für fortgeschrittene Stadien

Standard für fortgeschrittene Stadien ist eine alleinige Chemotherapie mit BEACOPPeskaliert, siehe [Medikamentöse Tumorthérapie Protokolle](#). [I, A]. Diese Kombination zeigt gegenüber ABVD eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Tumorkontrolle [12]. Im Rahmen der HD15-Studie der GHSG wurde gezeigt, dass eine Therapie mit lediglich 6 Zyklen BEACOPPeskaliert weniger toxisch und dabei effektiver ist als der bisherige Standard von 8 Zyklen BEACOPPeskaliert (FFTF 89,3% vs. 84,4%; OS 95,3% vs. 91,9%) [13].

Um ABVD und BEACOPPeskaliert vergleichen zu können, haben Bauer et al. einen systematischen Review erstellt [14]. Hierbei wurden insgesamt 2868 HL Patienten in intermediären oder fortgeschrittenen Stadien aus 4 randomisierten Studien berücksichtigt, in denen BEACOPP eskaliert mit ABVD oder Varianten verglichen worden war. Für das PFS konnte ein deutlicher Vorteil für BEACOPP eskaliert gezeigt werden, in fortgeschrittenen Stadien noch deutlicher als in intermediären (Hazard Ratio 0,53 mit einer Number-needed-to-treat (NNT) von 7). Dies gilt ebenso für die Rate der kompletten Remissionen, nicht jedoch für das Gesamtüberleben. Es zeigten sich mehr Toxizitäten unter BEACOPPeskaliert als unter ABVD und mehr sekundäre Leukämien; bei der Gesamtzahl der sekundären Neoplasien und bei der Therapie-assoziierten Mortalität fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Die Autoren folgern, dass mit BEACOPP eskaliert eine bessere Tumorkontrolle erreicht werden kann. Ein verbessertes Gesamtüberleben konnte im Rahmen dieser Analyse nicht gezeigt werden.

Im Rahmen einer Netzwerk Meta-Analyse der Cochrane Hematological Malignancies Group (CHMG) in Zusammenarbeit mit der GHSG konnte für Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom ein 10% besseres Overall Survival (OS) für 6 Zyklen BEACOPPeskaliert im

Vergleich zu ABVD gezeigt werden. Hierbei wurden 14 Studien mit knapp 10.000 Patienten ausgewertet [15].

Die Frage der PET gesteuerten Therapieadaptation wird im Rahmen von Studien untersucht. Ebenfalls im Rahmen der HD15-Studie der GHSG wurde geprüft, ob die Bestrahlung auf die Patienten beschränkt werden kann, die nach Ende der Chemotherapie noch PET-positive Restlymphome von $\geq 2,5\text{cm}$ hatten. Es zeigte sich, dass die Patienten mit PET-negativen Restlymphomen $\geq 2,5\text{cm}$ auch ohne ergänzende Bestrahlung eine identische Prognose hatten wie die Patienten, bei denen nach Ende der Chemotherapie eine CR/CRu vorlag. Der negative prädiktive Wert (NPV) der PET liegt in dieser Situation bei 94%. Ob diese Regel auch nach einer ABVD-basierten Strategie gilt, ist unklar.

Patienten mit PET-positiven residuellen Lymphomen sollen eine lokale Bestrahlung mit 30Gy erhalten. Aufgrund der guten Prognose dieser Patienten (PFS nach 4 Jahren 86,2%) ist eine Intensivierung der Therapie z.B. mittels einer Hochdosistherapie nicht gerechtfertigt. Die Frage, ob eine früh im Therapieverlauf durchgeführte PET eine deutliche Reduktion der Chemotherapie ermöglicht, wird derzeit in klinischen Studien untersucht (HD18-Studie der GHSG).

6.1.1.4 Therapie für Patienten >60 Jahre

Patienten, die älter als 60 Jahre sind, sollten aufgrund der erhöhten Toxizität nicht mit BEACOPPeskaliert behandelt werden [16]. Es wird empfohlen, diese Patienten stadienadaptiert mit 2, 4 bzw. 6-8 Zyklen ABVD zu behandeln [I-II, A].

Alternativ kann in intermediären oder fortgeschrittenen Stadien eine Therapie mit 6-8 Zyklen PVAG (s. [Abbildung 1](#)) eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen gegen einzelne Bestandteile des ABVD Regimes vorliegen [17].

Patienten in frühen und Intermediären Stadien sollten analog den Empfehlungen für jüngere Patienten bestrahlt werden. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien sollte eine lokale Bestrahlung auf PET-positive residuelle Lymphomen $\geq 2,5\text{cm}$ erfolgen.

6.1.1.5 Therapie des NLPHL

Die Prognose für Patienten mit lokalisiertem Stadium (Stadium IA) ohne Risikofaktoren ist hervorragend. Für diese Patienten ist eine alleinige Strahlentherapie mit 30Gy im IF ausreichend [III, A].

Patienten mit ausgedehntem Befall sollten Stadien-adaptiert analog den Therapieempfehlungen für das cHL behandelt werden.

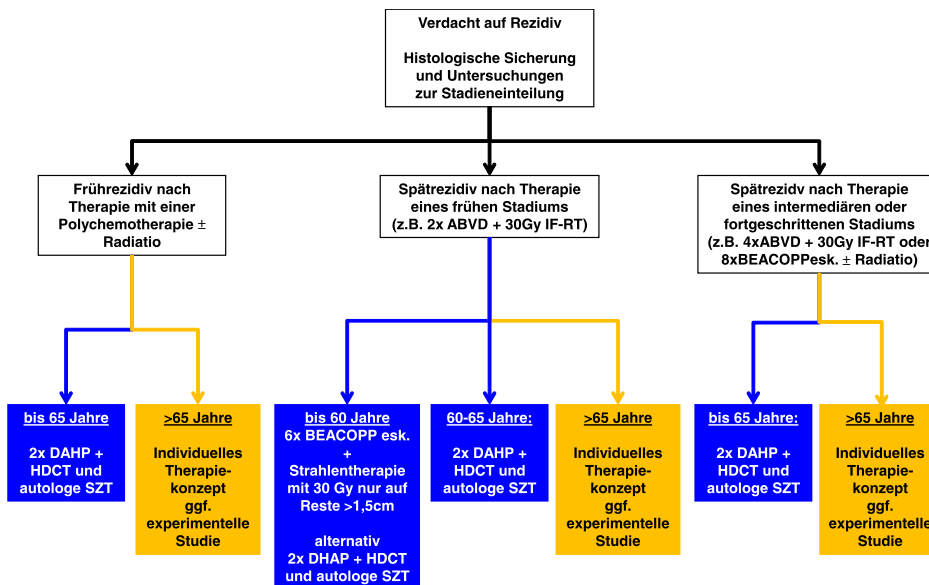
Für Patienten mit Rezidiv eines NLPHL kommt neben den Empfehlungen für das cHL aufgrund der CD20 Expression auch der Einsatz eines anti-CD20 Antikörpers [Off-Label Use] in Betracht [18] [III, B].

6.1.2 Therapie im Rezidiv

Generell wird zwischen Patienten mit einem Frührezidiv (3-12 Monate nach Ende der Primärtherapie) und solchen mit einem Spätrezidiv (>12 Monate nach Ende der Primärtherapie) unterschieden. Patienten mit einem Frührezidiv haben eine schlechtere Prognose als Pati-

enten mit einem Spätrezidiv. Ein Algorithmus für die Therapie außerhalb von Studien bei Patienten im ersten Rezidiv ist in [Abbildung 3](#) dargestellt.

Abbildung 4: Algorithmus für die Therapie im ersten Rezidiv (außerhalb von Studien)



Legende:

— palliativer Therapieansatz; — kurativer Therapieansatz;

Für die meisten Patienten im 1. Rezidiv stellt eine Reinduktionstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl dar [1, A]. Diese ist der alleinigen konventionellen Chemotherapie hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens überlegen [19]. Zur Reinduktion und Stammzellmobilisierung können Chemotherapieregime wie DHAP [20] oder IGEV [21] zum Einsatz kommen. Andere Chemotherapieregime sind hinsichtlich ihrer Effektivität schlechter untersucht.

Die Endauswertung der HD-R2 Studie der GHSG belegte, dass 2 Zyklen DHAP gefolgt von HDCT/APBSCT den Standard darstellen. Eine weitere Therapieintensivierung vor der HDCT führte nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse. Dies gilt für Patienten mit einer CR, PR oder auch einer SD nach erfolgter Reinduktion [20].

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Phase II Studien publiziert, die den Stellenwert der PET vor der autologen Stammzelltransplantation untersucht haben [22]. Hierbei scheint eine positive PET vor der Transplantation mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit einherzugehen. Basierend auf dieser Feststellung wurden Konzepte zur Intensivierung der weiteren Therapie geprüft, entweder durch Gabe einer weiteren Induktionstherapie mit einem anderen Regime oder durch eine doppelte autologe HDCT. Für beide Konzepte liegen aktuell nur Phase II Daten vor, so dass eine generelle Empfehlung nicht ausgesprochen werden kann [23, 24].

Für eine kleine Untergruppe (Primärtherapie mit 2 Zyklen ABVD plus IF-RT, Spätrezidiv) kann eine intensive konventionelle Chemotherapie mit z. B. 6 Zyklen BEACOPPeskaliert in Betracht kommen [25] [IV, B].

Eine alleinige Strahlentherapie kann bei Patienten mit lokalisiertem Rezidiv erwogen werden, die keine B-Symptome oder Anämie aufweisen und ausserhalb des initialen Strahlenfeldes rezidivieren [26] [IV, B].

Für Patienten mit einem Rezidiv nach einer APBSCT ist kein Standard definiert. Die Auswahl der Therapie sollte den Gesamtzustand des Patienten sowie die bisherigen Therapien und vorliegende Begleiterkrankungen berücksichtigen.

Im Jahr 2012 wurde in Europa das Antikörper-Drug-Konjugat (ADC) Brentuximab Vedotin für die Rezidivtherapie nach autologer Stammzelltransplantation zugelassen [27]. In der zulassungsrelevanten Phase II-Studie sprachen über 90% der zum großen Teil intensiv vorbehandelten Patienten auf die Therapie an, bei über 30% konnte eine CR erreicht werden. Eine langanhaltende Remission konnte jedoch nur bei einem kleinen Teil der Patienten erreicht werden.

Die allogene Stammzelltransplantation ist kein Standard für HL Patienten mit einem Rezidiv nach APBSCT. Sie kann jedoch bei jungen Chemotherapie-sensiblen Patienten in gutem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden [II-III, B] und sollte vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden. Eine wichtige Voraussetzung ist eine sehr gute (idealerweise komplette) Remission vor Beginn der Konditionierung. Durch die Einführung der Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung (RIC-allo) konnte die transplantationsassoziierte Mortalität deutlich gesenkt werden, jedoch sind die weiterhin hohen Rezidivraten unbefriedigend [28].

Für Patienten mit einem Spätrezidiv nach APBSCT kann eine weitere Hochdosischemotherapie gefolgt von einer APBSCT in Erwägung gezogen werden [29] [IV, B].

In palliativer Therapieintention werden lokale Strahlentherapie, Monotherapien mit Gemcitabin [Off-Label Use], Vinblastin, Vinorelbin [Off-Label Use], niedrigdosiertem Etoposid alleine oder in Kombination mit Steroiden eingesetzt.

Eine neue Substanzklasse, die aktuell beim Hodgkin Lymphom geprüft wird sind Antikörper gegen PD-1/PD-L1, die bereits in anderen Indikationen zugelassen sind. Erst Daten zeigen eine gute Wirksamkeit [30] beim Hodgkin Lymphom. Ob durch die Ergebnisse der Phase II Studien, die für 2016 erwartet werden, bereits eine Zulassung erfolgt ist derzeit aber noch unklar.

6.1.3 Erhaltungstherapie

Das Konzept einer Erhaltungstherapie wurde anders als bei z.B. folliculären Lymphomen beim Hodgkin Lymphom bisher kritisch gesehen und nicht intensiver verfolgt. Dies lag auch daran, dass geeignete Substanzen mit hoher Wirksamkeit und niedriger Toxizität bisher nicht zur Verfügung standen. Mit der Zulassung von Brentuximab Vedotin rückte dieser Aspekt jedoch wieder stärker in den Fokus.

Im Rahmen einer internationalen Phase III Studie (AETHERA) wurde die Effektivität einer einjährigen Erhaltungstherapie mit Brentuximab Vedotin geprüft [31]. Eingeschlossen wurden Patienten die nach vordefinierten Kriterien als „high-risk“ für ein Rezidiv des Hodgkin Lymphoms eingestuft wurden. Das mediane PFS konnte in der Verum-Gruppe auf 42,9 Monate gegenüber 24,9 Monate in der Placebogruppe erhöht werden. Basierend auf dieser Studie wurde die Erhaltungstherapie in den USA bereits zugelassen. Eine Zulassung in Europa wird für 2016 erwartet.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Eine Verlaufskontrolle / Kontrolle des Ansprechens sollte nach der Hälfte der Chemotherapie und nach Ende aller Therapiemaßnahmen erfolgen. In frühen Stadien sollte die Verlaufskontrolle nach 2 Zyklen Chemotherapie erfolgen. Eine körperliche Untersuchung, die Bestimmung von Laborwerten und CT-Untersuchungen sind hierbei obligat. Ziel ist es, diejenigen Patienten zu identifizieren, die nicht auf die Chemotherapie angesprochen haben.

Nach Abschluss der Behandlung kann ein pathologisch erhöhter FDG-Uptake in der PET persistierende Lymphomherde anzeigen, jedoch müssen falsch positive Ergebnisse (z. B. Folgen der Radiotherapie, Entzündungen oder Autoimmunerkrankungen) ausgeschlossen werden. In Zweifelsfällen ist eine histologische Sicherung anzustreben.

8.2 Nachsorge

Neben der Entdeckung eines Rezidivs dient die Nachsorge auch zur Feststellung von Spättoxizitäten oder Sekundärmalignomen.

Im ersten Jahr sollten die Nachsorgeuntersuchungen alle 3 Monate, bis zum 4. Jahr alle 6 Monate und später jährlich erfolgen.

Im Rahmen der Nachsorge sollte eine körperliche Untersuchung und Laborwertbestimmungen (Differentialblutbild, BSG, klinische Chemie) erfolgen. Darüber hinaus sollte die Schilddrüsenfunktion, insbesondere nach einer Bestrahlung der Halsregion, regelmäßig überwacht werden (1, 2 und 5 Jahre nach Therapie). Eine Bildgebung mittels CT sollte einmalig ca. 3 Monate nach Ende der Therapie für alle Patienten durchgeführt werden, die nicht in kompletter Remission sind (CRu, PR, SD). Weitere CTs sollten nur bei klinischem Verdacht eines Rezidivs erfolgen.

Meist werden Rezidive durch die Patienten selbst bemerkt. Zur Diagnosestellung eines Rezidivs ist eine histologische Sicherung nötig.

Die gezielte Befragung der Patienten nach Spätschäden vor allem von Herz und Lunge, ist zu empfehlen. Insbesondere sollten Patienten auf eine Nikotinkarenz hingewiesen werden, da sich die Risiken des Rauchens und der Spättoxizitäten der Chemo-Radiotherapie überadditiv summieren. Auch Patienten mit Fettstoffwechselstörungen sollten engmaschig überwacht werden, da ihr kardiovaskuläres Risiko deutlich erhöht ist.

Die Patienten sollten regelmäßig an den angebotenen Krebsfrüherkennungsprogrammen teilnehmen.

Der routinemäßige regelmäßige Einsatz der PET in der Nachsorge ist derzeit nicht klar und wird daher nicht empfohlen.

9 Literatur

1. El-Galaly TC, d'Amore F, Mlam KJ et al.: Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-

- staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 30:4508-4514, 2012. DOI:10.1200/JCO.2012.42.4036
2. Hamilton R, Andrews I, McKay P, Leach M: Loss of utility of bone marrow biopsy as a staging evaluation for Hodgkin lymphoma in the positron emission tomography-computed tomography era: a West of Scotland study. *Leuk Lymph* 55:1049-1052, 2014. DOI:10.3109/10428194.2013.821201
 3. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al.: Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 32:3059-3068, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800
 4. Engert A, Franklin B, Eich HT et al.: Two Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Plus Extended-Field Radiotherapy Is Superior to Radiotherapy Alone in Early Favorable Hodgkin's Lymphoma: Final Results of the GHSG HD7 Trial. *J Clin Oncol* 25:3495-3502, 2007. DOI:10.1200/JCO.2006.07.0482
 5. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt J et al.: Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 357:1916-1927, 2007. DOI:10.1056/NEJMoa064601
 6. Engert A, Plütschow A, Eich HT et al.: Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 357:1916-1927, 2007. DOI:10.1056/NEJMoa1000067
 7. Behringer K, Goergen H, Hitz F et al.: Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 385:1418-1427, 2015. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61469-0
 8. Raemakers JM, Andre MP, Federico M et al.: Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 32:1188-1194, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.51.9298
 9. Radford J, Illige T, Counsell N et al.: Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 372:1598-1607, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1408648
 10. Von Treschow B, Plütschow A, Fuchs M et al.: Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 30:907-913, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.38.5807
 11. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al.: Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 28:4199-4206, 2010. DOI:10.1200/JCO.2010.29.8018
 12. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al.: Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 348:2386-2395, 2003. DOI:10.1056/NEJMoa022473
 13. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al.: Reduced intensity of chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 379:1791-1799, 2012. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61940-5

14. Bauer K, Skoetz N, Monsef I, Engert A, Brillant C: Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* Aug 10;(8), 2011. DOI:[10.1002/14651858.CD007941.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007941.pub2)
15. Skoetz N, Trelle S, Rancea M et al.: Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 14:943-952, 2013. DOI:[10.1016/S1470-2045\(13\)70341-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70341-3)
16. Wongso D, Fuchs M, Plütschow A et al.: Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the German hodgkin study group. *J Clin Oncol* 31:2819-2824, 2013. DOI:[10.1200/JCO.2012.47.9774](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.9774)
17. Böll B, Bredenfeld H, Gorgen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M, et al.: Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 118:6292-6298, 2011. DOI:[10.1182/blood-2011-07-368167](https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-368167)
18. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al.: Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 111:109-111, 2008. DOI:[10.1182/blood-2007-03-078725](https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-078725)
19. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al.: Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 359:2065-2071, 2002. DOI:[10.1016/S0140-6736\(02\)08938-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08938-9)
20. Josting A, Müller H, Borchmann P et al.: Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 28:5074-5080, 2010. DOI:[10.1200/JCO.2010.30.5771](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.5771)
21. Santoro A, Magagnoli M, Spina M et al.: Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 92: 35-41, 2007. DOI:[10.3324/haematol.10661](https://doi.org/10.3324/haematol.10661)
22. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T et al.: Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplant for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 116:4934-4937, 2010: DOI:[10.1182/blood-2010-05-282756](https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-282756)
23. Morschhauser F, Brice P, Fermé C et al.: Risk-Adapted Salvage Treatment With Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. *J Clin Oncol* 26:5980-5987, 2008. DOI:[10.1200/JCO.2007.15.5887](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5887)
24. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD et al.: Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 119:1665-1670, 2012. DOI:[10.1182/blood-2011-10-388058](https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-388058)
25. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L et al.: Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 25:2000-2005, 2007. DOI:[10.1200/JCO.2006.10.1386](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.1386)
26. Josting A, Nogova L, Franklin J et al.: Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin

- Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 23:1522-1529, 2005. DOI:10.1200/JCO.2005.05.022
27. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med 363:1812-1821, 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1002965
 28. Sureda A, Robinson S, Canals C et al.: Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 26:455-462, 2008. DOI:10.1200/JCO.2007.13.2415
 29. Smith SM, van Besien K, Carreras J et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. Biol Blood Marrow Transplant 14: 904-912, 2008. DOI:10.1016/j.bbmt.2008.05.021
 30. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al.: PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 372:311-319, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1411087
 31. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al.: Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet, 2015. 385(9980): p. 1853-62. DOI:10.1016/S0140-6736(15)60165-9

10 Aktive Studien

www.ghsg.org/studien

11 Therapieprotokolle

- [Hodgkin Lymphom - Medikamentöse Tumorthherapie](#)

14 Links

Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome

www.kompetenznetz-leukaemie.de

Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.

www.leukaemie-hilfe.de

Deutsche Hodgkin Studiengruppe

www.ghsg.org

15 Anschriften der Verfasser

Michael Fuchs

Klinikum der Universität zu Köln
Studienzentrale der Deutschen
Hodgkin Studiengruppe (DHSG)
Gleueler Str.269
50935 Köln
Tel: 0221 478-88160
Fax: 0221-478-88188
michael.fuchs@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Andreas Engert

Universitätsklinikum Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62
50924 Köln
Tel: 0221 478 5933
Fax: 0221 478 3778
a.engert@uni-koeln.de

Prim. Univ.-Prof. Dr. Richard Greil

Landeskrankenhaus Salzburg
Universitätsklinik f. Innere Medizin III
Onkologisches Zentrum
Müllner Hauptstr. 48
A-5020 Salzburg
Tel: 0043 662 4482-2879
Fax: 0043 662 4482-2898
r.greil@salk.at

Prof. Dr. med. Andreas Lohri

Kantonsspital Baselland
Medizinische Universitätsklinik
Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)
CH-4410 Liestal
Tel: 0041 61 925-2715
Andreas.Lohri@ksli.ch

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen.