

Morbus Hodgkin

Autoren: S.W. Krause (korr), S. Schmitz, A. Engert

1. Definition und Basisinformation

Der Morbus Hodgkin ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, die auch in fortgeschrittenen Stadien heilbar ist. Die neoplastischen Zellen lassen sich in der überwiegenden Zahl der Fälle von B-Lymphozyten ableiten. Charakteristisch ist die geringe Zahl von malignen Reed Sternberg (H-RS) Zellen, die von zahlreichen reaktiven Zellen umgeben sind. Inzidenz: 2–3/100000 pro Jahr, Altersgipfel im 3. Lebensjahrzehnt. Primärlokalisierung: zervikal > mediastinal > infradiaphragmal. Ausbreitung lymphogen in lymphatische Organe oder per continuitatem, später auch hämatogen (z.B. Knochenmark oder Leber).

Klassifikation

In der WHO-Klassifikation (1) werden unterschieden:

I. Lymphozytenprädominanter Typ (LPHD, Synonym: Noduläres Paragranulom). Diese Gruppe macht nur etwa 5% der Hodgkin-Lymphome aus. Die malignen Zellen werden im Unterschied zum klassischen Hodgkin-Lymphom L&H-Zellen (lymphocytic and histiocytic) genannt und tragen meist die B-Zell Antigene CD20 und CD79a.

II. Klassisches Hodgkin Lymphom

- Lymphozytenreicher Typ (LR)
- Nodulär-sklerosierender Typ (NS)
- Mischtyp (MS)
- Lymphozytenarmer Typ (LD)
- nicht-klassifizierbar

Typischerweise sind auf H-RS Zellen immunhistologische Antigene für CD30 und CD15 nachweisbar. Die Subklassifikation innerhalb der Diagnose Klassisches Hodgkin Lymphom hat keine therapeutische Konsequenz.

2. Diagnoseverdacht

- länger andauernde (z.T. auch undulierende) Lymphknotenschwellungen, meist schmerzlos
- Fieber (evtl. in Form des undulierenden Pel-Ebstein-Fiebers), Nachtschweiß, Gewichtsabnahme, Pruritus
- Alkoholschmerz (selten)
- Zufallsbefund einer Mediastinalverbreiterung im konventionellen Röntgen-Thorax

Differentialdiagnose

Entzündliche Lymphknotenvergrößerungen (z.B. Epstein-Barr-Virus, Toxoplasmose, Zytomegalievirus, HIV, Tbc), Sarkoidose, andere maligne Lymphome, Lymphknotenmetastasen solider Tumore, Thymom, Keimzelltumor.

Diagnosesicherung

Immer durch Biopsie, meist aus einem Lymphknoten. Bevorzugt wird ein ganzer Lymphknoten entnommen, wenn möglich nicht aus der Leiste, da dort reaktive Veränderungen besonders häufig sind! Feinnadelaspiration (Zytologie) aufgrund des geringen Anteils an Tumorzellen nicht ausreichend. Die Diagnosestellung kann für den Pathologen ausgesprochen schwierig sein. In Zweifelsfällen ist eine Referenzhistologische Beurteilung durch ein Lymphknotenregister anzustreben. Bei klinischer Progredienz und initialer Befundung als „reaktiv“ → erneute Biopsie.

3. Festlegung des Stadiums

Die Therapie ist streng stadienabhängig. Eine Festlegung des Stadiums (Staging) vor Therapie ist obligat:

- Anamnese (B-Symptome: Fieber, Nachtschweiß (mit Wäschewechsel), Gewichtsverlust (> 10% des KG in 6 Monaten)
- Untersuchung (tastbare Lymphknoten, Hepatosplenomegalie)
- Zellzählung und Differentialblutbild
- LDH, BSG, GPT/GOT, AP, gamma-GT, Harnsäure, Kreatinin
- Röntgenthorax, Sonographie-Abdomen
- CT-Hals, CT-Thorax, CT-Abdomen
- Knochenmarkbiopsie

Ein PET kann erwogen werden, wenn grenzwertig vergrößerte Lymphknoten im CT gesehen werden und ein Befall dieser Lymphknotenstation die Therapiestrategie ändern würde. Ein routinemäßiger Einsatz von PET im Rahmen des initialen Stagings wird nicht empfohlen, da keine Daten für ein verbessertes Outcome vorliegen.

Eine Leberbiopsie sollte durchgeführt werden, wenn aufgrund von Laborbefunden (insbesondere AP) Verdacht auf einen diffusen Befall besteht und ein Leberbefall die Therapiestrategie ändern würde.

Die explorative Laparotomie mit Splenektomie wird nicht mehr empfohlen.

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt in Stadium I bis IV nach der Ann Arbor Klassifikation. Weitere Hinweise siehe Leitlinie Non-Hodgkin Lymphome. In der Praxis kann die Unterscheidung eines extranodalen („E“) Befalls von einem disseminiertem Befall (Stadium IV) Probleme machen. Pragmatisch wird empfohlen, den Organbefall dann noch als „E“ zu klassifizieren, wenn eine lokale Bestrahlung möglich ist oder technisch möglich wäre.

Risikogruppen („Stadien“)

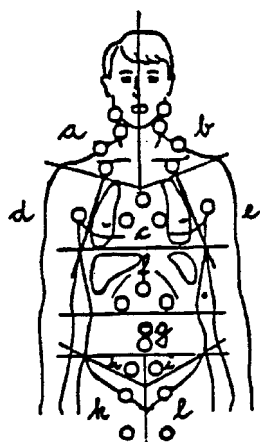
Die Zusammenfassung je nach Lymphomausbreitung und Risikofaktoren in Risikogruppen erfolgt in internationalen Studiengruppen unterschiedlich, wobei sich die Europäischen Studiengruppen (DHSG, EORTC, GELA) sehr angenähert haben. Die nachfolgende Einteilung hat sich in der Deutschen Studiengruppe bewährt.

- limitierte Stadien: Stadium I, II ohne Risikofaktoren
- intermediäre Stadien: Stadium I, II mit Risikofaktoren
- fortgeschrittene Stadien: Stadium III, IV sowie Stadium IIB mit Risikofaktoren
großer Mediastinaltumor oder E-Befall

Risikofaktoren

- großer Mediastinaltumor (1/3 des max. Thoraxquerdurchmessers in der konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax)
- Extranodalbefall
- hohe BSG (mit B-Symptomen ≥ 50 mm in der ersten Stunde; ohne B-Symptome ≥ 30 mm in der ersten Stunde)

– ≥ 3 befallene Lymphknotenareale (s. Abbildung)



4. Therapie

Beginn sofort nach Diagnose und Stadienfestlegung. Die Therapieintention ist immer kurativ, keine Dosisreduktion ohne harte Indikation! Nur bei extrem komorbiden Patienten sollte eine primär palliative Strategie erwogen werden. Durch eine stadienadaptierte Therapie werden etwa 80% aller Patienten geheilt. Als Spätfolgen der Strahlen- und Chemotherapie werden Infertilität (dies jedoch nur wenig nach ABVD), Hypothyreose, koronare Herzerkrankung und maligne Erkrankungen (MDS/AML, NHL und solide Tumore) beobachtet. Ein deutlich erhöhtes Risiko für Zweitmalignome besteht länger als 20 Jahre nach Therapie und ist abhängig von Dosis und Feldgröße der Strahlentherapie sowie kumulativer Dosis und Auswahl der verabreichten Zytostatika.

Tabelle 1 Prognostische Gruppen und Therapiewahl beim Hodgkin-Lymphom.

Gruppe	Stadium	Standardtherapie
früh	I + II ohne RF	2 x ABVD + 30 Gy IF-RT
intermediär	I + II mit RF	4 x ABVD + 30 Gy IF-RT
fortgeschritten	IIB, III + IV	8 x BEACOPP (esk., Pat > 60J statt dessen 6 - 8 x ABVD) + RT von Restlymphomen)

RF = Risikofaktoren; IF = involved field; RT = Radiotherapie

4.1 Therapie früher Stadien

Standardtherapie der frühen Stadien war über viele Jahrzehnte die alleinige „extended field“ (EF)-Bestrahlung der befallenen und benachbarten Lymphknotenregionen mit 40–45 Gy. Mehr als 90% aller Patienten erreichen eine komplette Remission. Allerdings erleiden 25–30% dieser Patienten ein Rezidiv. Die insgesamt unbefriedigende Tumorkontrolle zusammen mit der Langzeittoxizität der EF-Bestrahlung führte zur sequentiellen Chemotherapie und Strahlentherapie mit „involved field“ (IF)-Bestrahlung der frühen Stadien. Mehrere Studien zeigen übereinstimmend, dass in Kombination mit einer Chemotherapie die Tumorfreiheit verbessert wird (2) und eine Verkleinerung des Strahlenfeldes sowie eine Reduktion der Strahlendosis möglich sind. Das krankheitsfreie 5-Jahres Überleben mit kombinierter Therapie beträgt über 90%. Innerhalb der Deutschen Hodgkin-Lymphom-Studiengruppe (DHSG) werden als Standardtherapie limitierter Stadien heute 2 Zyklen ABVD (s. Tab. 2) und eine IF-Bestrahlung mit 30 Gy empfohlen. Bei Patienten in frühen Stadien wird gegenwärtig der Stellenwert einzelner Zytostatika wie Bleomycin und Darcarbazine des ABVD Schemas in klinischen Studien geprüft. Zur Frage, ob eine weitere Reduktion der Strahlentherapiedosis auf 20 Gy im IF zu einer ausreichenden Tumorkontrolle führt, liegen zur Zeit keine Daten mit ausreichend langer Nachbeobachtung vor.

Auch alleinige Chemotherapie ist bei frühen Stadien ebenfalls erfolgreich, die Rate an rezidivfreien Patienten ist jedoch geringer als bei kombinierter Therapie (3).

4.2 Therapie intermediärer Stadien

Standardtherapie sind 4 Zyklen ABVD mit anschließender IF Bestrahlung (s. Tab. 2). Ob eine Chemotherapie mit 2 Zyklen eskalierten BEACOPP mit nachfolgend 2 Zyklen ABVD zu einer Verbesserung der Tumorkontrolle führt, wird derzeit in einer Studie geprüft. Wie bei den frühen Stadien liegen zur Frage, ob eine Reduktion der Strahlentherapiedosis auf 20 Gy im IF zu einer ausreichenden Tumorkontrolle führt, zur Zeit keine Daten mit ausreichend langer Nachbeobachtung vor.

Tabelle-2 Standard-Chemotherapie in limitierten und intermediären Stadien.

ABVD-Schema

Adriamycin	25 mg/m ² KO	i.v.	Tag 1+ 15
Bleomycin	10 mg/m ² KO	i.v.	Tag 1+ 15
Vinblastin	6 mg/m ² KO	i.v.	Tag 1+ 15
Dacarbazin	375 mg/m ² KO	i.v.	Tag 1+ 15
Wiederholung Tag 29			

4.3 Therapie fortgeschrittener Stadien

Durch eine Polychemotherapie mit ABVD oder COPP/ABVD sowie additiver Bestrahlung auf initiale Bulkumoren und residuelle Lymphome werden nur 50–60% aller Patienten langfristig geheilt. Durch den Einsatz des eskalierten BEACOPP-Schemas (Tab. 3) konnte die Ansprechrate (CR 96%), das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben (88%) und das Gesamtüberleben (92%) signifikant verbessert werden. Diese Therapie wird außerhalb von Studien für Patienten unter 60 Jahren als Standard empfohlen (**Empfehlungsgrad A; 4**). Ob eine Reduktion der Chemotherapie auf 6 Zyklen eskaliertes BEACOPP oder 8 Zyklen BEACOPP-14 (eine zeitintensivierte Variante des BEACOPP basis Schema) zu gleichwertigen Ergebnissen wie 8x BEACOPP eskaliert führt, wird derzeit in Studien geprüft. Für ältere Patienten hat sich das BEACOPP Schema (auch in der Basisdosierung) als zu toxisch erwiesen. Bei ausreichend gutem Allgemeinzustand sollte eine Therapie mit ABVD durchgeführt werden (8 Doppelzyklen, falls CR nach 4 Doppelzyklen erreicht, evtl. Reduktion auf 6 Doppelzyklen)

Eine additive Bestrahlung auf initiale Bulk- oder Resttumoren (<2.5cm) wird nicht mehr für alle Patienten empfohlen (**Empfehlungsgrad B, 5**). Bei grösseren Resttumoren (≥ 2.5 cm Restlymphome) nach Abschluss der Chemotherapie wird zur Zeit in klinischen Studien der Stellenwert der PET-Untersuchung überprüft. PET-positive Tumoren werden obligat nachbestrahlt; PET-negative Reste dagegen engmaschig nachbeobachtet.

Tabelle 3 Standardchemotherapie in fortgeschrittenen Stadien.

BEACOPP-Schema (eskaliert, Dosisstufe 4) mit G-CSF

Bleomycin	10 mg/m ² KO	i.v.	Tag 8
Etoposid	200 mg/m ² KO	i.v.	Tag 1–3
Adriamycin	35 mg/m ² KO	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	1250 mg/m ² KO	i.v.	Tag 1
Vincristin	1,4 mg/m ² KO	i.v.	Tag 8
Procarbazin	100 mg/m ² KO	i.v.	Tag 1–7
Prednison	40 mg/m ² KO	i.v.	Tag 1–14
G-CSF		s.c.	ab Tag 8

Wiederholung Tag 22

Hinweise zur Durchführung: Bei: Leuko < 1/nl für mindestens 5d Dauer, Thrombo < 25/nl im Nadir, Sepsis, andere WHO Grad IV Tox, Therapieverzögerung > 2 Wochen: Dosisreduktion von Cyclophosphamid und Etoposid um jeweils eine Dosisstufe für alle folgenden Zyklen. (Stufe 3: Cyc 1100mg/m², Eto 175 mg/m². Stufe 2: Cyc 950 mg/m², Eto 150 mg/m². Stufe 1: Cyc 800 mg/m², Eto 125 mg/m². Stufe 0: Cyc 650 mg/m², Eto 100 mg/m²). Bei zwei Dosisreduktionen in Folge: Direkte Reduktion auf Stufe 0, weiterhin G-CSF. Beginnende Zytopenie d8 führt nicht zu Verzögerungen oder Dosisreduktion der d8 Medikation. Statt G-CSF tgl. ab Tag 8 kann auch Pegfilgrastim (Neulasta®) verwendet werden. Eine Gabe von G-CSF oder Neulasta bereits ab/am Tag 4 ist vom Blutbild-Verlauf her günstiger, theoretisch jedoch besteht das Risiko einer vermehrten Toxizität von Bleomycin. In einer Pilotstudie fanden sich für eine vermehrte pulmonale Toxizität bei früher Pegfilgrastim-Gabe jedoch keine konkreten Hinweise.

4.4 Lymphozytenprädominanter Typ (LPHD)

Die Prognose für Patienten mit LPHD-Histologie und lokalisiertem isoliertem nodalen Befall ohne systemische Symptome ist exzellent. Für Stadium IA ohne weitere Risikofaktoren wurde von der DHSG innerhalb einer nichtrandomisierten Beobachtungsstudie eine reine IF Bestrahlung mit 30 Gy geprüft. Nach kleinen Fallserien ist bei einem isolierten befallenen LK auch eine watch and wait Strategie vertretbar, wenn bei der Biopsie der gesamte befallene Lymphknoten entfernt wurde. Bei ausgedehnterem Befall wird traditionell wie beim klassischen Hodgkin behandelt, weil größere Studien speziell zum LPHD fehlen. Für die wenigen Patienten im Rezidiv kann aufgrund der CD20 Expression auch Rituximab verwendet werden (6).

4.5 Rezidivtherapie

Rezidive nach alleiniger Strahlentherapie können zu ca. 80%, nach Chemotherapie zu ca. 50% geheilt werden. Die alleinige Strahlentherapie im Rezidiv ist gerechtfertigt bei Patienten ohne B-Symptome mit isoliertem nodalem Befall und der Möglichkeit einer kurativen Strahlendosis in einem nicht vorbestrahlten Bereich. Eine vorgeschaltete Chemotherapie (2 - 4 x ABVD) erscheint in Analogie zur Primärtherapie sinnvoll, für die Rezidivsituation sind jedoch nur Daten aus retrospektiven Analysen verfügbar.

Die Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation führte in randomisierten Studien zu einem besseren rezidivfreien Überleben und im Vergleich zu konventionellen Chemotherapien und wird daher für Patienten im Rezidiv nach Chemotherapie empfohlen (**Empfehlungsgrad A; 7**). Derzeit überprüft die Deutsche Hodgkin Studiengruppe zusammen mit der EBMT und der EORTC in einer prospektiv randomisierten Studie den Stellenwert einer sequentiellen HDCT im Vergleich zu einer einmaligen HDCT. Die Empfehlung zur HDCT bezieht sich insbesondere auf frühe Rezidive und Rezidive nach initialer Chemotherapie von intermediären und fortgeschrittenen Stadien. Die Datenlage für Rezidive nach sequenzieller Chemo-Radiotherapie der frühen Stadien ist weniger eindeutig, wobei insbesondere für frühe Rezidive und Rezidive im ursprünglichen Bestrahlungsfeld eine HDCT zu diskutieren ist. Falls eine Hochdosistherapie nicht durchführbar ist, kann insbesondere bei späten Rezidiven auch eine konventionell dosierte Rezidivchemotherapie oder Radiochemotherapie, falls vom Strahlenfeld her möglich (s.o.), noch kurativ sein.

Die allogene Transplantation ist keine Standardtherapie. Zur Zeit überprüft die DHSG in einer Intergroupstudie die Effektivität und Toxizität einer nicht-myeloablativen Therapie mit Transplantation allogener Stammzellen.

Unter palliativer Intention werden die lokale Strahlentherapie, Monotherapien mit Gemcitabin, Vinblastin, Vinorelbin, niedrigdosiertem Etoposid allein oder in Kombination mit Steroiden eingesetzt. Monoklonale Antikörper (AK) befinden sich in der klinischen Prüfung. In Phase I/II-Studien werden aktuell humane AK gegen das CD30 Antigen und Radioimmunkonjugate auf ihre Wirksamkeit untersucht.

5. Nachsorge

Die meisten Rezidive werden durch den Patienten selber bemerkt. Neben einem möglichen Rezidiv ist auf Zeichen für Spättoxizitäten und Sekundärmalignome zu achten. Nikotinkarenz ist dringend zu empfehlen, da sich das Risiko durch Rauchen und die Spättoxizität der Chemo-Radiotherapie überadditiv summieren.

Strukturierte Nachsorgeempfehlung: Im ersten halben Jahr nach Abschluß der Therapie Kontrollen in dreimonatlichen Abständen. Danach bis zum fünften Jahr sechsmonatlich, später jährlich. Routineerhebungen: Anamnese (B-Symptome), klinischer Befund (Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie), Differentialblutbild, BSG, LDH, AP, Röntgenuntersuchung des Thorax, Sonogramm Abdomen. Erweiterte Bildgebung nur bei konkretem Verdacht sowie einmalig zum Dreimonatszeitpunkt bei CR mit residualen Auffälligkeiten.

6. Literatur

1. World Health Organization (2001) Tumours of the hemopoietic and lymphoid tissues, IARC Press, Lyon.
2. Press OW, LeBlanc M, Lichter AS et al.: Phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 2001; 19(22): 4238-44
3. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM et al.: Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2005 3(21): 4634-42
4. 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. 2003 Jun 12;348(24):2386-2395
5. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, et al: Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 2003; 348(24): 2396-2406.
6. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, et al.: Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood, 2003; 101(2): 420-424.
7. 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. 2002, 15; 359 (9323): 2065-2071

7. Anschrift der Verfasser

Priv. Doz. Dr. med. S. Krause (korr.)
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Universitätsklinik
Franz Josef Strauß Allee 11
93053 Regensburg
stefan.krause@klinik.uni-regensburg.de

Priv. Doz. Dr. med. S. Schmitz
Sachsenring 69
50677 Köln
info@onkologie-koeln.de

Prof. Dr. med. Andreas Engert
Innere Medizin I
Med. Klinik der Universität Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50931 Köln
a.engert@uni-koeln.de