

Morbus Hodgkin - neue Aspekte zu Diagnostik und Therapie

Aus dem Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus der
Technischen Universität Dresden
Medizinische Klinik
und Poliklinik I

Einleitung

Dank des optimierten Einsatzes von Chemo- und Strahlentherapie gehört der Morbus Hodgkin neben den Hodentumoren seit langem zu den Tumorarten mit den höchsten Heilungsraten bei Erwachsenen. Nicht zuletzt durch die Zusammenarbeit in multizentrischen Studien konnten die Therapieergebnisse in den letzten Jahren weiter verbessert werden. In Sachsen sind sieben Einrichtungen an der Deutschen Hodgkin Lymphom Studie beteiligt. Seit 1993 wurden über 120 sächsische Patienten in die laufenden Studien eingebracht. Anhand der Vorgehensweise dieser Studiengruppe soll nach einem allgemeinen Überblick eine Empfehlung zur aktuellen diagnostischen Strategie sowie eine Darstellung neuerer, inzwischen auch in Sachsen mehrfach verfügbarer diagnostischer (z. B. PET) und therapeutischer (z. B. Blutstammzelltransplantation) Verfahren erfolgen.

Historisches

Der Morbus Hodgkin wurde von Thomas Hodgkin erstmals im Jahre 1832 beschrieben und für eine benigne chronisch-entzündliche der Tuberkulose ähnliche Erkrankung (Lymphogranulomatose) gehalten. Heute ist bekannt, daß es sich um eine maligne lymphatische Systemerkrankung handelt.

Biologie des Hodgkin-Lymphoms

Die Diagnose basiert auf dem histologischen Nachweis pathognomonischer, das maligne Substrat bildender einkerniger Hodgkin- und mehrkerniger Reed-Sternberg-Riesenzellen (H-RS-Zellen). Aufgrund der kleinen Zahl dieser Tumorzellen im befallenen Gewebe wird der Ursprung der H-RS-Zellen seit Jahren kontrovers diskutiert. Die genaue Pathogenese des Hodgkin-Lymphoms, das die Merkmale einer Neoplasie mit den Zeichen einer Infektionskrankheit vereinigt, ist bis heute unverständlich. Aktuelle Untersuchungen weisen darauf hin, daß H-RS-Zellen eine klonale B-Zell-Population darstellen, die sich von lymphatischen B-Zellen aus dem Bereich des Keimzentrums der Lymphknoten ableiten. Bei der malignen Transformation dieser genetisch veränderten („verkrüppelten“) B-Zellen scheinen Viren eine entscheidende Rolle zu spielen

(1). Epidemiologische Studien zeigten eine überzufällige Häufung von Hodgkin-Lymphomen nach infektiöser Mononukleose (Pfeiffersches Drüsenfieber) und legen damit nahe, daß sich die Erkrankung aus einem primär infektiösen Prozeß entwickelt. Das Epstein-Barr-Virus (EBV)-Genom ließ sich in industrialisierten Ländern bei 40 - 60 % der Hodgkin-Patienten im Zellkern der H-RS-Zellen nachweisen. Die EBV-vermittelte Aktivierung des Onkogens bcl-2 könnte ein möglicher Mechanismus sein, der die Zellen vor dem Eintritt in den programmierten Zelltod (Apoptose) bewahrt. Als weiteres pathogenetisches Agens wird neben dem Humanen Herpes Virus 8 (HPV 8) auch das Humane Immundefizienz Virus (HIV) diskutiert, welches zwar keine direkte kausale Rolle zu spielen scheint, aber für HIV-Träger das Risiko, an einem Hodgkin-Lymphom zu erkranken, um den Faktor fünf bis acht erhöht.

Histologisch wurden seit der Rye-Konferenz von 1966 bisher vier Subtypen differenziert. Nach dem Vorschlag der International Lymphoma Study Group wurden 1994 die bisherigen Subtypen noduläre Sklerose, Mischtyp, lymphozytenarmer und lymphozytenreicher Typ als „klassischer Morbus Hodgkin“ zusammengefaßt und vom klinisch und prognostisch sich deutlich unterscheidenden lymphozytenprädominanten Typ (Paragranulom mit Nachweis sog. „Popkornzellen“) differenziert. Die zukünftige WHO-Klassifikation wird diese neue Unterscheidung beinhalten.

Inzidenz und Epidemiologie

Bei einer jährlichen Krankheitsinzidenz von etwa 3 Personen pro 100.000 Einwohner wird die Zahl der in Deutschland pro Jahr neu erkrankten Menschen auf etwa 2.400 geschätzt. Der Grund für ein häufigeres Auftreten bei Männern ist ebenso unbekannt wie die Beobachtung, daß die Inzidenz bei Frauen mit zunehmender Kinderzahl abnimmt. Der Morbus Hodgkin ist eine Erkrankung des jungen Erwachsenen. In westlichen Ländern manifestiert sie sich meist um das 25. Lebensjahr, ein zweiter Altersgipfel besteht um das 60. Lebensjahr.

Symptomatik

Leitsymptom ist eine asymptomatische Lymphknotenschwellung. Die häufigste Primärlokalisation ist mit 80 % der Halsbereich gefolgt von mediastinalen Lymphomen (30 %), die bei großer Ausdehnung oft mit einem persistierenden Reizhusten assoziiert sind. Seltener Manifestationen sind die Axilla, die Inguinalregion sowie das Abdomen. Bei etwa 30 % der Patienten bestehen darüber hinaus bereits initial unspezifische Allgemeinsymptome. Neben den B-Symptomen Fieber über 38 °C, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme (mehr als 10 % innerhalb von 6 Monaten), die durch die Zytokinproduktion (vorwiegend TNF, IL1 und IL6) der H-RS-Zellen erklärt werden, klagen einige Patienten über Juckreiz (10 - 25 %) und den sogenannten Alkoholschmerz (< 5 %), d. h. Schmerzen in den befallenen Lymphknoten nach bereits geringen Mengen Alkohol.

Diagnostik und Stadieneinteilung

Entscheidend für die Diagnose des Morbus Hodgkin ist die Lymphknotenexstirpation. Bei isoliertem mediastinalen Befall ist eine mediastinoskopische Gewebegewinnung einer Feinnadelpunktion vorzuziehen. Nach histologischer Sicherung muß eine präzise Bestimmung der Tumorausbreitung (Staging) erfolgen. Das klinische Staging (CS) beinhaltet neben einer genauen Anamnese die sorgfältige physikalische Untersuchung, eine Labor Diagnostik sowie bestimmte apparative Untersuchungen (Tabelle 1). Obligatorisch sind ein Röntgen Thorax in zwei Ebenen, eine Hals- und Abdomensonographie, eine Computertomographie des Thorax und Abdomens mit Kontrastmittel, eine Skelett- oder Knochenmarkszintigraphie sowie eine Knochenmarkbiopsie möglichst beidseits vom Beckenkamm (die beidseitige Punktion erhöht die Sensitivität um etwa 10 %). Die explorative Laparotomie zum pathologischen Staging (PS) wird zunehmend in Frage gestellt. Ziel des mit einer Morbidität von 10 bis 20 % und einer Mortalität von etwa 1 % assoziierten Eingriffs war der Ausschluß eines okkulten infradiaphragmalen Befalls bei Patienten mit limitierter Krankheitsausbreitung. Einerseits setzt sich auch in den limitierten Stadien, früher eine Domäne der Strahlen-

Tabelle 1

Staging-Untersuchungen	
<ul style="list-style-type: none"> • Histologische Diagnosesicherung (Lymphknotenexstirpation, evtl. Mediastinoskopie) • Anamnese (B-Symptomatik ?) • klinische Untersuchung (Dokumentation aller Befallslokalisationen) • Labor: BSG, Blutbild mit Differentialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Harnsäure, Gesamteiweiß, Albumin, ALAT, ASAT, Alkalische Phosphatase, LDH, löslicher Interleukin-2-Rezeptor (Verlaufsparameter bei prätherapeutischer Erhöhung) • apparative Diagnostik: <ul style="list-style-type: none"> ⊛ obligat: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Röntgen Thorax in 2 Ebenen, EKG ➢ Computertomographie (mit Kontrastmittel) des Thorax ➢ Computertomographie (mit Kontrastmittel) des Abdomens ➢ Sonographie des Halses (oder Computertomographie) ➢ Sonographie des Abdomens ➢ Skelett- und/oder Knochenmarkszintigraphie ➢ Knochenmarkbiopsie (möglichst beidseits) mit Zytologie/Histologie ⊛ fakultativ: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Leberbiopsie (bei infradiaphragmaler Lymphomanifestation und/oder AP > 3,8 µmol/s.l. und/oder Alter > 40 Jahre und kein Mediastinalbefall) ➢ Kernspintomographie (z. B. bei Verdacht auf Perikardinfiltration) ➢ Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Restlymphomen nach Therapie zur Differenzierung von vitalem Lymphom und Narbe ➢ bipedale Lymphangiadenographie 	

Tabelle 2

Stadieneinteilung der Ann Arbor Klassifikation (modifiziert)	
Stadium	befallene Lymphknotenregionen
I	1 Lymphknotenregion oder 1 extranodaler Herd (IE)
II	≥ 2 Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	≥ 2 Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells,
IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall
lymphatisches Gewebe: Lymphknoten, Milz (S), Thymus, Waldeyer'scher Rachenring	
Extranodalbefall (E): umschriebener Befall von extralymphatischem Gewebe	

therapie, zunehmend die systemische Chemotherapie durch, andererseits konnte die E6-Studie der European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) in einem randomisierten prospektiven Vergleich keinen Überlebensvorteil für die Laparotomie zeigen. Deshalb wird in den aktuellen Studien der Deutschen Hodgkin Lymphom Studien-Gruppe auf die obligate Staginglaparoto-

mie verzichtet und bisher stattdessen die Leberbiopsie gefordert. Eine im Rahmen des vierten „International Symposium on Hodgkin's Lymphoma“ vom 28. März bis 1. April 1998 in Köln von der deutschen Studien-Gruppe veröffentlichte retrospektive Analyse von 2.016 Patienten konnte bei bestimmten klinischen Konstellationen ein erhöhtes Risiko eines Leberbefalls identifizieren (2): ausschließlich infradia-

phragmale Lymphomanifestation, erhöhte Alkalische Phosphatase im Serum, Alter über 40 Jahre sowie fehlender Mediastinalbefall. Da die Leberbiopsie in den fortgeschrittenen Stadien III und IV nicht mehr notwendig zu sein scheint, wird diese im Rahmen der im Mai 1998 aktivierten Studien für frühe und intermediäre Stadien nur noch bei Vorliegen der genannten Kriterien empfohlen. Die bipedale Lymphangiadenographie wird heute noch bei fraglichen Befunden im Bereich des Abdomens und in Fällen, in denen der Nachweis oder Ausschluß solcher Lymphknoten die Therapieentscheidung beeinflussen würde, durchgeführt.

Die Tabelle 2 zeigt die Stadieneinteilung nach der modifizierten Ann Arbor Klassifikation.

Prognosefaktoren

Aufgrund wesentlicher Therapiefortschritte hat sich auch die Prognose in den letzten Jahren deutlich verbessert. Bei der Wahl der Therapiestrategie wird von den meisten Hodgkin-Studiengruppen die Zuordnung zu verschiedenen Prognosegruppen vorgenommen. Der wichtigste prognostische Faktor stellt das Tumorstadium (Ann Arbor) bei Diagnosestellung dar. Weitere mit einer schlechten Prognose korrelierte und in der Deutschen Hodgkin Lymphom Studien-Gruppe therapeutisch berücksichtigte Risikofaktoren sind ein großer Mediastinaltumor, ein extranodaler Befall, drei oder mehr befallene Lymphknotenareale sowie eine hohe Blutkörperchensenkungsreaktion (bei A-Stadien > 50 mm, bei B-Stadien > 30 mm nach Westergreen). Nach dem klinischen Staging werden Patienten mit limitierten, intermediären und fortgeschrittenen Stadien unterschieden. In den frühen und intermediären Stadien werden bezüglich der Frage einer frühzeitigen Identifizierung von rezidivgefährdeten Patienten Faktoren wie körperliche Symptome, Histologie, Anzahl der befallenen Regionen, Alter über 40 Jahre und das männliche Geschlecht mit einer ungünstigen Prognose in Verbindung gebracht. Aus den Daten von über 5.000 Patienten mit einem fortgeschrittenen Morbus Hodgkin konnten D. Hasenclever und Mitarbeiter (Universitätsklinikum Leipzig) sieben ungünstige Faktoren zur Abschätzung des individuel-

len Risikos („international prognostic factor“-Studie) definieren: niedriges Hämoglobin ($< 6,5$ mmol/l), niedriges Serumalbumin (< 40 g/l), Alter über 45 Jahre, Stadium IV, männliches Geschlecht, Leukozytose (> 15 Gpt/l), Lymphopenie ($< 0,6$ Gpt/l bzw. < 8 %). Mit Hilfe eines daraus erarbeiteten Prognoseindex sollte das Ausmaß der Aggressivität des therapeutischen Vorgehens bestimmt werden. Es wurde jedoch nur bei etwa 5 % aller Patienten eine fünfjährige progressionsfreie Überlebenszeit von weniger als 50 % vorausgesagt. Es ist noch nicht geklärt, ob diese Patienten von einer initial intensiveren Therapie profitieren. Der histologische Subtyp verliert aufgrund der verbesserten intensivierten Therapie heute zunehmend an Bedeutung und wird bei den aktuellen Therapiekonzepten nicht mehr berücksichtigt. Eine 1992 veröffentlichte Metaanalyse bestätigte jedoch die schlechtere Prognose des Mischtyps und des lymphozytenarmen Typs.

Therapie Therapieprinzipien

Die Behandlung von Patienten mit Morbus Hodgkin ist zu einem der bedeutendsten Erfolge der klinischen Medizin des zwanzigsten Jahrhunderts geworden. Die noch vor wenigen Jahrzehnten meist tödliche Erkrankung kann heute in Abhängigkeit von Stadium und Risikofaktoren in 60 - 90 % der Fälle geheilt werden. Der Morbus Hodgkin ist eine sehr chemotherapie- und strahlensensible Erkrankung. Die guten Therapieergebnisse sind jedoch nur zu erreichen, wenn die technisch anspruchsvolle Bestrahlung (Linearbeschleuniger in Großfeldtechnik) an Zentren mit entsprechender Erfahrung und technischer Ausstattung durchgeführt wird. Die verbesserten Therapiestrategien können außerdem nur im Rahmen multizentrischer Studiengruppen erarbeitet werden. Die Behandlung von Patienten mit Morbus Hodgkin sollte deshalb immer im Rahmen von Studien erfolgen. Aktuelle, am 1. Mai 1998 aktivierte Protokolle der von der Deutschen Krebshilfe geförderten Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG) sind das HD10- bzw. HD11-Protokoll für limitierte und HD11 für intermediäre Stadien. Patienten, die nicht in aktuelle Studien eingeschlossen werden,

sollten nur gemäß den jeweiligen Kontrollarmen (Standardarmen) behandelt werden.

Risikoadaptierte Therapie

In den frühen Stadien (Stadium IA und IIA ohne klinische Risikofaktoren) können heute über 90 % der Patienten geheilt werden. Gegenüber der früher alleine durchgeführten Strahlentherapie setzt sich als Alternative international zunehmend die Chemotherapie durch. Die unbefriedigende primäre Tumorkontrolle nach alleiniger Extended field-Bestrahlung - etwa 25 % dieser Patienten erleiden ein Rezidiv - hat in Hodgkin Studiengruppen zu einer kurzfristigen zytostatischen Therapie mit nachfolgender Bestrahlung geführt. Goldstandard der Chemotherapie ist dabei das ABVD-Schema (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin). Die Rezidivraten liegen unter diesem Regime unter 5 %. Bei der nachfolgenden Radiotherapie genügt nach den bisherigen Studienergebnissen die Bestrahlung des Tumorgebietes (involved field-Bestrahlung). Eine solche Strategie ist im allgemeinen mit weniger akuter Toxizität und Langzeittoxizität assoziiert und führt meist auch zu keiner Infertilität.

Bei Patienten der mittleren Prognosegruppe (Stadium I und II mit Risikofaktoren, Stadium IIIA ohne Risikofaktoren) besteht international weitgehend Konsens, daß eine kombinierte Chemo-Strahlentherapie die Strategie der Wahl ist (rezidivfreies Überleben etwa 80 %). Nach den Auswertungen neuerer Studien scheint eine involved field - Bestrahlung gegenüber einer extended field - Bestrahlung keinen Wirkungsverlust zu bedeuten. Die bisherige in der deutschen Studiengruppe (DHSG) favorisierte zytostatische Kombination COPP (Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine und Dacarbazin) alternierend mit ABVD wird in der neuen HD11-Studie verlassen. Hier wird das international auch in den fortgeschrittenen Stadien eingesetzte ABVD-Schema mit dem von der DHSG eingeführten BEACOPP-Schema in der basisdosierten Variante verglichen. Der Polychemotherapie folgt eine involved field - Bestrahlung, wobei ein weiteres Ziel in der aktuellen Studie die Bestimmung der optimalen Bestrahlungsdosis darstellt.

Während bei der intermediären Prognosegruppe ein Ziel die Verringerung der Toxizität bei gleicher Wirksamkeit darstellte, stand bei der ungünstigen Prognosegruppe (fortgeschrittene Stadien III und IV) die Dosisintensivierung der Primärtherapie bei bislang unbefriedigenden Langzeitergebnissen im Vordergrund. Grundlage für ein intensiveres Therapiekonzept ist die Erkenntnis, daß die zytostatische Therapie in den ersten zwei Monaten offensichtlich weit aggressiver sein sollte als lange Zeit angenommen. Mit dem bisherigen internationalen „Goldstandard“ des ABVD-Schemas konnte eine komplette Remissionsrate von etwa 75 % und eine Überlebensrate von nur 50 - 60 % nach fünf Jahren erreicht werden. Die deutsche Studiengruppe konnte die Rate der kompletten Remission mit dem BEACOPP-Schema (3), einer Weiterentwicklung des COPP-ABVD-Schemas, um ca. 20 % steigern. Das Schema in seiner Basisdosierung (BEACOPP II - Basis) stellt bereits wegen der zeitlichen Verkürzung gegenüber dem COPP/ABVD Schema (24 Wochen Therapiedauer statt 32 Wochen) ein intensiveres Protokoll dar. Es enthält außerdem Etoposid als neue Wirksubstanz. In der HD9-Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe wurde COPP-ABVD (Arm A) gegen die BEACOPP-Basistherapie (Arm B) und eine eskalierte BEACOPP-Therapie mit der obligaten Gabe von G-CSF (BEACOPP II - gesteigert, Arm C) getestet. Die Rate der kompletten Remissionen lag in der Zwischenauswertung vom Februar 1998 im Arm A bei 83 %, im Arm B bei 88 % und im Arm C bei 95 %, die Progreßrate ist mit 2 % im Arm C signifikant niedriger als im Arm A (13 %) und B (9 %). Aufgrund der Überlegenheit der BEACOPP-Protokolle wurde der Arm A aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen. Im Überleben konnte bei insgesamt noch kurzer Beobachtungszeit kein Unterschied zwischen den Therapiearmen nachgewiesen werden. Die kürzlich aktivierte HD12-Studie hat zwei Hauptziele: Mit dem Ziel der Toxizitätsminderung wird geprüft, ob eine Reduktion des eskalierten BEACOPP Schemas auf die Basisdosierung in den letzten vier Zyklen ohne Effektivitätseinbuße durchgeführt werden kann. Es wird zweitens geprüft, ob nach einer effektiven Che-

motherapie eine konsolidierende Strahlentherapie in den fortgeschrittenen Stadien notwendig ist.

In einer derzeit laufenden BEACOPP-14-Pilotstudie wird die Therapiezeit von 24 auf 16 Wochen verkürzt, die relative Dosisintensität liegt damit zwischen den Armen B und C.

Inwieweit in fortgeschrittenen Stadien eine zusätzliche Bestrahlung die Langzeitergebnisse verbessern kann, ist noch nicht endgültig geklärt. Bis zum Beweis des Gegenteils sollte die Strahlentherapie zur Verbesserung der Therapieergebnisse eingesetzt werden. Bei der sog. „Bulky disease“ (Lymphom über 5 cm Durchmesser), insbesondere mit mediastinaler Lokalisation, scheint die kombinierte Chemo-/Strahlentherapie tatsächlich bessere Ergebnisse zu liefern.

Die autologe Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation ist in der Primärtherapie bisher nicht etabliert. In den USA läuft derzeit eine Untersuchung, die den frühen Einsatz einer Hochdosischemotherapie mit der Standardtherapie (acht Zyklen ABVD) prospektiv und randomisiert vergleicht. Die myeloablative Chemotherapie mit Stammzellsupport kann derzeit für Patienten bis zu 60 Jahren empfohlen werden, die mit einer intensiven Induktionchemotherapie, z. B. BEACOPP, keine komplette Remission erreichen.

Rezidivtherapie

Vor Beginn einer Rezidivtherapie ist neben einer erneuten histologischen Sicherung der Diagnose Morbus Hodgkin (Differentialdiagnose Non Hodgkin-Lymphom als Zweitmalignom) ein komplettes Restaging zur genauen Erfassung der Krankheitsausbreitung erforderlich. Die Therapiestrategie sollte in Absprache mit einem erfahrenen onkologischen Zentrum erfolgen.

Die Wahl der therapeutischen Strategie hängt von Art und Umfang der initialen Therapie sowie vom zeitlichen Intervall bis zum Auftreten des Rezidivs ab.

Eine alleinige Strahlentherapie ist bei begrenztem nodalen Befall und vorausgegangener Remissionsdauer von mehr als 12 Monaten (Spätrezidiv) in Erwägung zu ziehen. In allen anderen Fällen muß meist individuell entschieden werden, ob eine kurative Vorgehensweise oder eine pallia-

tive Behandlung sinnvoll ist.

Durch eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation kann etwa die Hälfte der Patienten in eine komplette Remission gebracht werden, die bei 30 - 50 % anhält (4). Der Stellenwert dieser Therapie wurde in der deutschen Studiengruppe im HDR1-Protokoll geprüft, bei dem eine Hochdosischemotherapie (zwei Zyklen Dexamethason-BEAM-Polychemotherapie (5) mit anschließender Hochdosischemotherapie [BEAM-Schema] und autologer Stammzelltransplantation) mit einer konventionellen Rezidivtherapie (vier Zyklen Dexamethason-BEAM) randomisiert verglichen wurde. Die Interimsanalyse (8/1997) zeigte ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben (exakt: freedom from treatment failure, FFTF) von 55 % des Hochdosisarmes im Vergleich zu 30 % im konventionellen Therapiearm. Im Gesamtüberleben konnte bei der bisher kurzen Beobachtungszeit kein Unterschied nachgewiesen werden. Bei der Subgruppenanalyse war der Profit von der Hochdosischemotherapie bei den Patienten mit Frührezidiven (Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach der Primärtherapie) größer, bei denen nach zwei Zyklen Dexamethason-BEAM eine partielle oder komplette Remission nachweisbar war (sensitive relapse). Bei Spätrezidiven und kurativer Intention kann eine konventionelle Chemotherapie mit einem nicht kreuzresistenten Schema erfolgreich eingesetzt werden. Das Prozedere bei einem Rezidiv nach BEACOPP wird derzeit kontrovers diskutiert. International wird eine Hochdosischemotherapie bei Patienten mit einem Frührezidiv nach Polychemotherapie empfohlen, das auf eine Salvagetherapie, z. B. 2 Zyklen Dexamethason-BEAM, anspricht. Eine zukünftige Therapiestrategie bei dieser Patientengruppe könnte die allogene Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierung und Ausnutzung eines auch beim Morbus Hodgkin vermuteten graft versus lymphoma - Effekts darstellen.

Neue immuntherapeutische Strategien beinhalten Therapien mit dem gegen das CD25-Antigen gerichteten Immuntoxin Ricin (6) sowie den Einsatz bispezifischer monoklonaler Antikörper mit Bindungsaktivität gegen das auf H-RS-Zellen weitgehend spezifisch exprimierte CD30-An-

tigen und das CD16-Molekül auf natürlichen Killerzellen (7). Ein weiterer immuntherapeutischer Ansatz könnte die Vakzination mit EBV-kodierten viralen Eiweißen (Peptiden) sein. Eigene Erfahrungen unterstreichen die Therapieoption des bereits in der gastroenterologischen Onkologie eingesetzten Nukleosidanalogons Gemcitabin bei Patienten mit therapierefraktären oder rezidivierten Hodgkin-Lymphomen.

Frühe Therapienebenwirkungen

Vor Beginn einer Chemo- und/oder Strahlentherapie sollte über die Möglichkeit einer Spermakryokonservierung aufgeklärt und diese nach Wunsch des Patienten eingeleitet werden. Im Gegensatz zu den MOPP-like Schemata erholte sich die Spermatogenese nach ABVD-Therapien in beinahe 100 %.

Dem in der Praxis tätigen Arzt fallen nicht nur in der Diagnostik, sondern auch während der Therapie wichtige Aufgaben zu. Bei den **Akuttoxizitäten** der Chemotherapie steht neben der Alopezie und der meist durch die modernen Antiemetika vom Typ der hochselektiven Serotoninantagonisten (z. B. Ondansetron, Tropisetron oder Dolasetron) heute beherrschbaren gastrointestinalen Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen) die Hämatotoxizität im Vordergrund. Mindestens einmal wöchentlich sollte eine Blutbildkontrolle durchgeführt werden. Der beim Morbus Hodgkin bestehende und durch die Therapie noch verstärkte Defekt der zellulären Immunantwort (T-Zell-Defekt) erklärt das erhöhte Risiko für schwer verlaufende Virusinfekte, z. B. Herpes zoster-Infektionen, sowie für durch Pilze oder Protozoen ausgelöste Erkrankungen. Bei neutropenischem Fieber ist die sofortige stationäre Einweisung und intravenöse Antibiotikatherapie lebensrettend. Die Entwicklung einer Vincristinpolyneuropathie (kumulativ ab 4 mg) mit Reflexausfall, distalen Sensibilitätsstörungen und seltenen distalen Paresen sollte frühzeitig erkannt werden, da sie bei rechtzeitiger Vincristinpause oder Dosisreduktion meist komplett reversibel ist. Unter einer Anthrazyklintherapie muß insbesondere bei rezidivierten Patienten die kumulative Grenzdosis von 550 mg/m² beachtet werden, über welcher das Risiko einer Kardiomyopathie deutlich ansteigt.

Nachsorge

Nach Therapieende ist der Patient in den ersten zwei Jahren vierteljährlich, im dritten und vierten Jahr alle 4 Monate und ab dem fünften Jahr halbjährlich einzubestellen. Ziele der Nachsorge ist die Erfassung von Rezidiven, Spättoxizitäten und Sekundärneoplasien. Obligate Bestandteile sind neben dem klinischen Status eine Laboruntersuchung einschließlich der BSG und der LDH sowie eine Sonographie und eine Röntgen Thoraxaufnahme. Ein häufiges Problem in der Nachsorge ist der Computertomographische Nachweis von Resttumoren, vor allem bei großen Mediastinaltumoren. Zur besseren Differenzierung vitalen Tumorgewebes von narbigen oder entzündlichen Veränderungen kann heutzutage die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt werden, die im Vergleich zu den konventionellen Schnittverfahren den Vorteil hat, den Tumorstoffwechsel zum Nachweis von Tumorkomplexion und Ausdehnung nutzbar zu machen. Mit F-18-2-Fluorodesoxyglucose (FDG) und PET steht ein geeignetes und hinreichend sensitives Nachweisverfahren zur in-vivo-Erfassung des tumoralen Glukosestoffwechsels zur Verfügung (8). Zu den relevanten **Spättoxizitäten** zählt die durch das im ABVD-Schema enthaltene Adriamycin induzierte späte Kardiotoxizität, die insbesondere in Kombination mit einer Mediastinalbestrahlung eine

frühere Manifestation einer koronaren Herzerkrankung zur Folge haben kann. Das Myokardinfarkttrisiko steigt nach einer Mediastinalbestrahlung von 40 Gy um den Faktor 2-10. Die Überwachung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren hat bei dieser Risikogruppe im Rahmen der Nachsorge deshalb einen besonderen Stellenwert. Die pulmonale Toxizität, bei der die Zytostatika Bleomycin und Cyclophosphamid sowie eine mediastinale Radiatio die Hauptfaktoren darstellen, kann sich in Lungenfibrosen und Pneumonitiden manifestieren. Eine Strahlenpneumonitis wird zwar oftmals diagnostiziert, ist jedoch nur in etwa 10 - 15 % klinisch bedeutsam. Weitere nicht maligne Langzeitnebenwirkungen sind neben Hypothyreosen gonadale Dysfunktionen. In Zukunft könnte die Gabe von GnRH-Analoga bei jungen Frauen zu einer wesentlich geringeren Schädigung der Ovarien führen (9). Besondere Aufmerksamkeit verdient das Auftreten von **Zweitmalignomen** nach erfolgreich therapiertem Morbus Hodgkin (10). Die Inzidenz wird in der Literatur sehr unterschiedlich mitgeteilt, in manchen Studien beträgt sie nach 15 Jahren über 15 %. Solide Tumoren sind überwiegend strahleninduziert, die Inzidenz steigt noch nach mehr als 20 Jahren an, die Rate korreliert mit der Strahlendosis; bei jungen Frauen nimmt das Risiko eines sekundären Mam-

makarzinoms mit abnehmendem Alter zum Zeitpunkt der Therapie zu. Nach Chemotherapien treten neben Non Hodgkin Lymphomen (etwa 2 %) akute, meist myeloische sekundäre Leukämien (etwa 2 %) nach einem Zeitintervall von drei bis zehn Jahren auf. Eine erhöhte Inzidenz wird nach Therapien mit dem im BEACOPP-Schema enthaltenen Epipodophyllotoxin Etoposid befürchtet. Bei der Zwischenbewertung der HD9-Studie der deutschen Studiengruppe im Februar dieses Jahres wurde ein höheres aber nicht signifikant höheres Risiko nach BEACOPP verglichen mit ABVD nachgewiesen. Die Beobachtungszeit ist bisher jedoch noch kurz. Nach Hochdosischemotherapien wurde bis heute keine Zunahme der Inzidenz von Sekundärneoplasien berichtet.

In Sachsen beteiligen sich folgende Einrichtungen an der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe (Studienleiter: Prof. Dr. med. V. Diehl, Direktor der Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln):

Klinikum Chemnitz, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Universitätsklinikum Dresden, Universitätsklinikum Leipzig, Kreiskrankenhaus Radebeul, Kreiskrankenhaus Zittau und Städtisches Klinikum Zwickau.

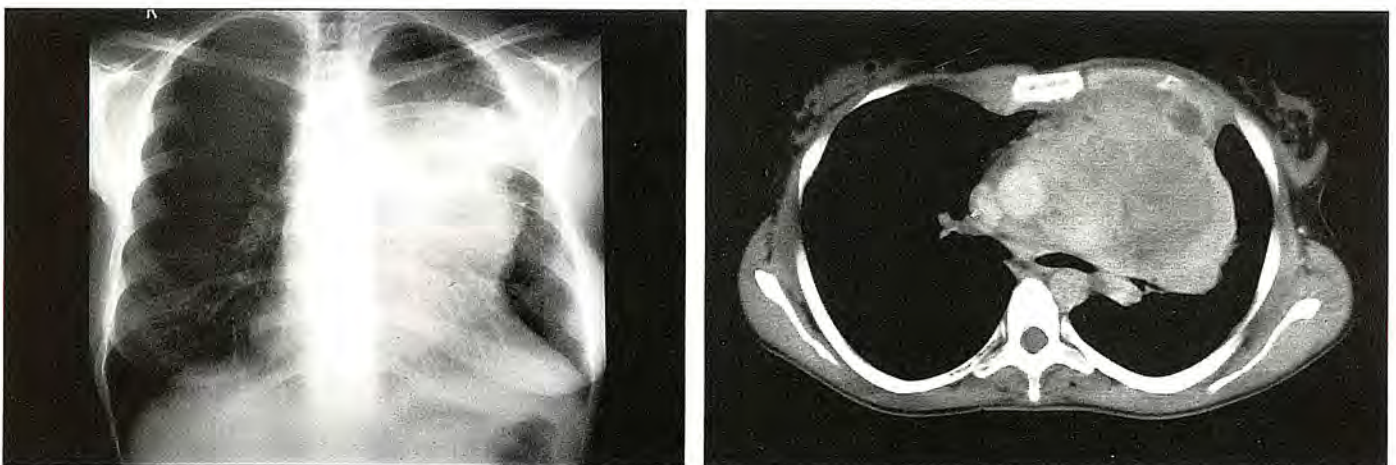
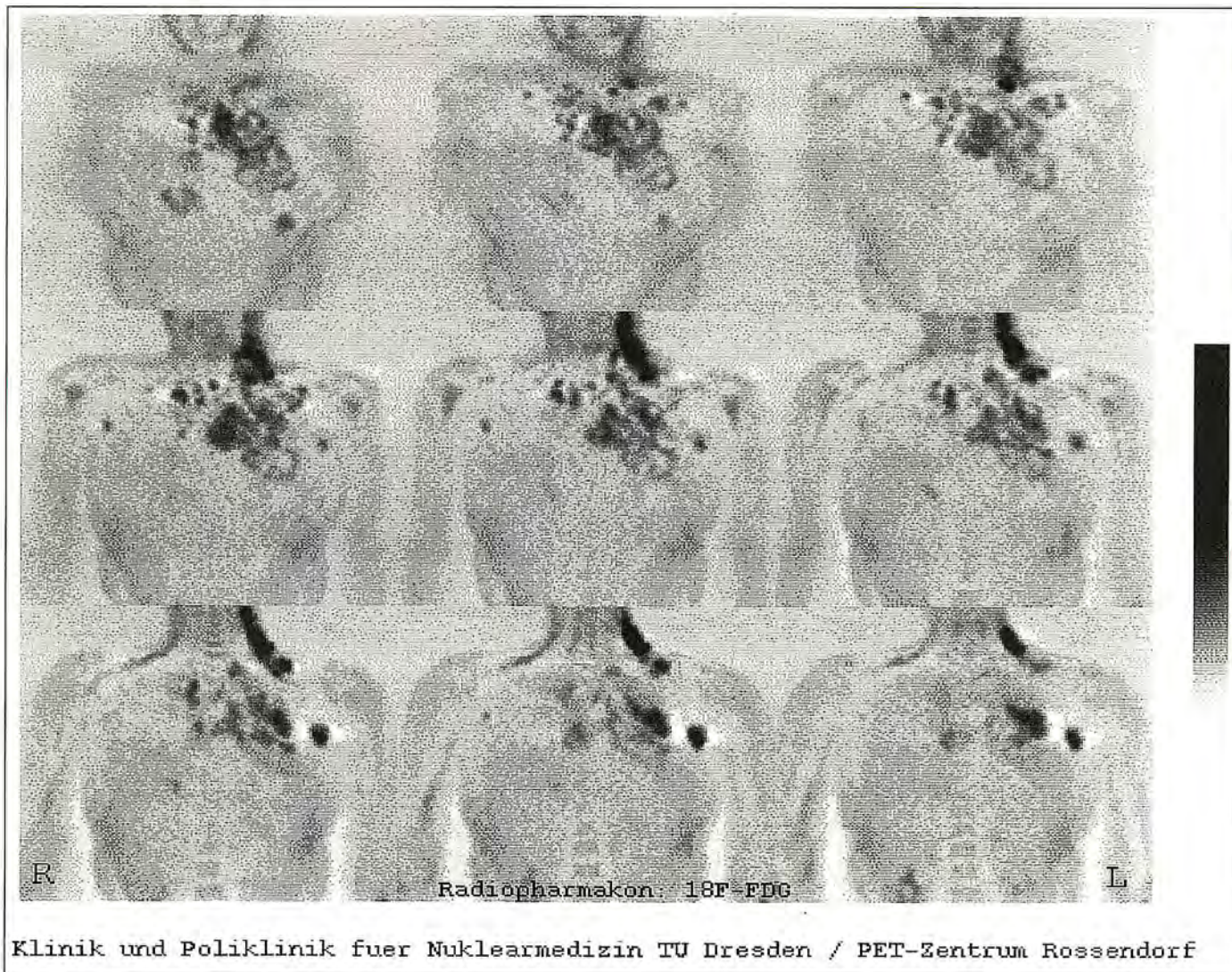


Abbildung 1:

Röntgen-Thoraxaufnahme und Computertomographie des Thorax bei einer 24-jährigen Frau mit großem Mediastinaltumor bei Morbus Hodgkin (mit freundlicher Genehmigung des Institutes und der Poliklinik für Radiologische Diagnostik)

**Abbildung 2:**

FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) der Patientin mit einem gegenüber der Umgebung erhöhten FDG-Uptake in den befallenen Regionen Hals (links), Mediastinum und axillär (links)
(mit freundlicher Genehmigung der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin)

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:
OA Dr. med. Ralph Naumann
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der
Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Tel. (03 51) 4 58-0
e-mail naumann@oncocenter.de

Artikel eingegangen: 5. 8. 1998
Artikel angenommen: 22. 10. 1998