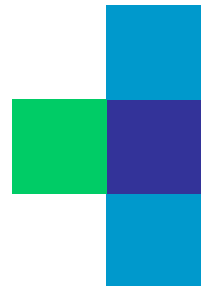


Diagnostik und Therapie des Morbus Hodgkin

Prof. Dr. Stefan Krause

Medizinische Klinik 5 - Hämatologie und Internistische Onkologie

**Universitätsklinikum
Erlangen**

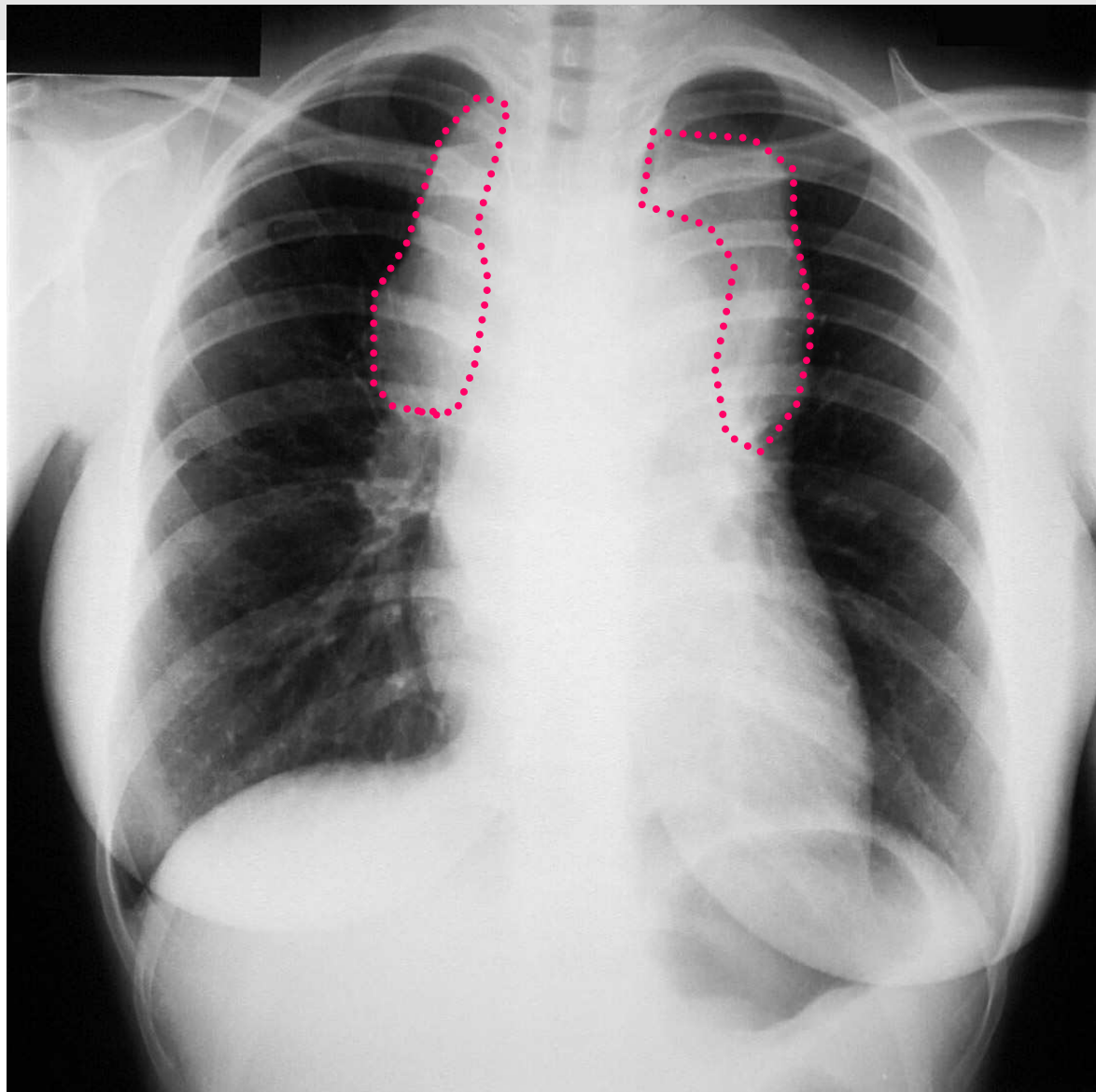


Warum kommt der Patient zum Arzt?

- Lymphknotenschwellung, meist schmerzlos
- Allgemeinsymptome
 - Fieber
 - Nachtschweiß
 - Gewichtsverlust
 - Leistungsknick
 - Juckreiz
- Beschwerden durch Organverdrängung, -infiltration
 - Einflusstauung
 - Ikterus
 - Husten
 - ...





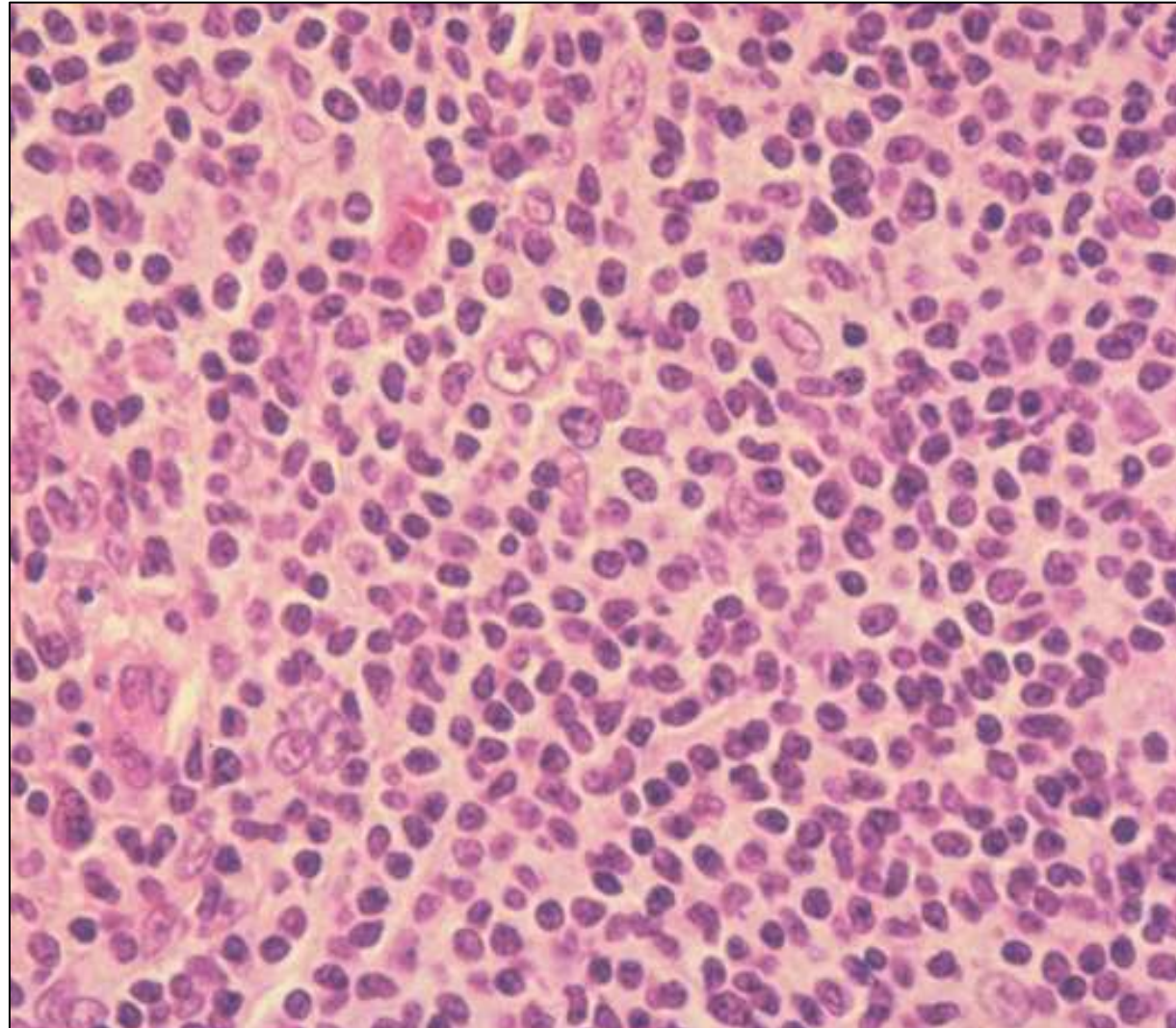


Diagnosesicherung: Histologie

- **Wichtig:** Follikelstruktur des Lymphknotens → **große Biopsie**
 - Bevorzugt: ganzen Lymphknoten zur Untersuchung entfernen
 - Leisten-LK vermeiden (häufig unspezifisch verändert)
- Alternative: ausreichend große Stanzbiopsie(n) z.B. bei Mediastinaltumor
- Feinnadel *nicht* ausreichend
- (keine Operationen mit therapeutischem Ziel vornehmen)



Histologie



M. Hodgkin (Mischtyp)



Morbus Hodgkin: Histologie

- Das Hodgkin-Lymphom ist ein malignes B-Zell Lymphom
- maligne Zellen sind meist $<1\%$ aller Zellen
- dadurch z.T. schwierige Diagnostik!
Morbus Hodgkin wird häufiger nicht erkannt als andere Lymphome
 - Bei unklaren Befunden: Beurteilung durch Lymphknoten-Referenzpathologie (z.B. Würzburg, Kiel, Berlin...)
- Im Zweifel bei eindeutiger Progredienz erneute Biopsie!



Morbus Hodgkin: Histologie

Zwei Typen des Hodgkin-Lymphoms

■ Klassisches Hodgkin-Lymphom (> 90%)

- maligne Zellen = "Hodgkinzellen", "Reed-Sternbergzellen"
- typischerweise CD15+, CD30+, CD20-

Varianten (ohne Einfluss auf die Therapie)

- lymphozytenreicher klassischer Hodgkin
- Mischtyp
- nodulär-sklerosierend
- lymphozytenarm (Synonym "Hodgkin-Sarkom")

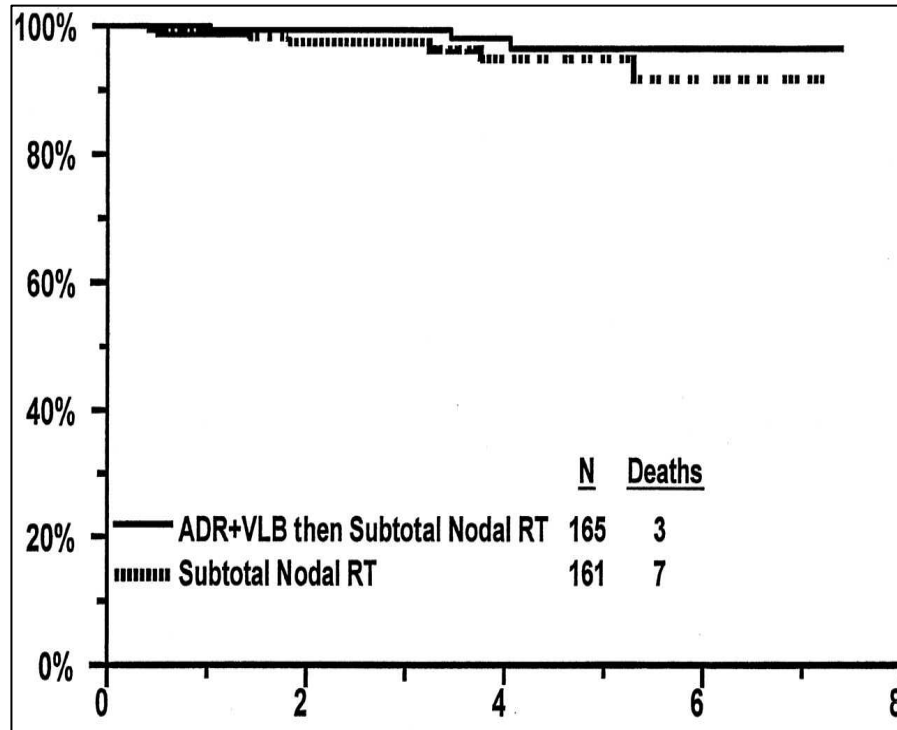
■ Lymphozyten-prädominanter Typ

(Synonym "noduläres Paragranulom")

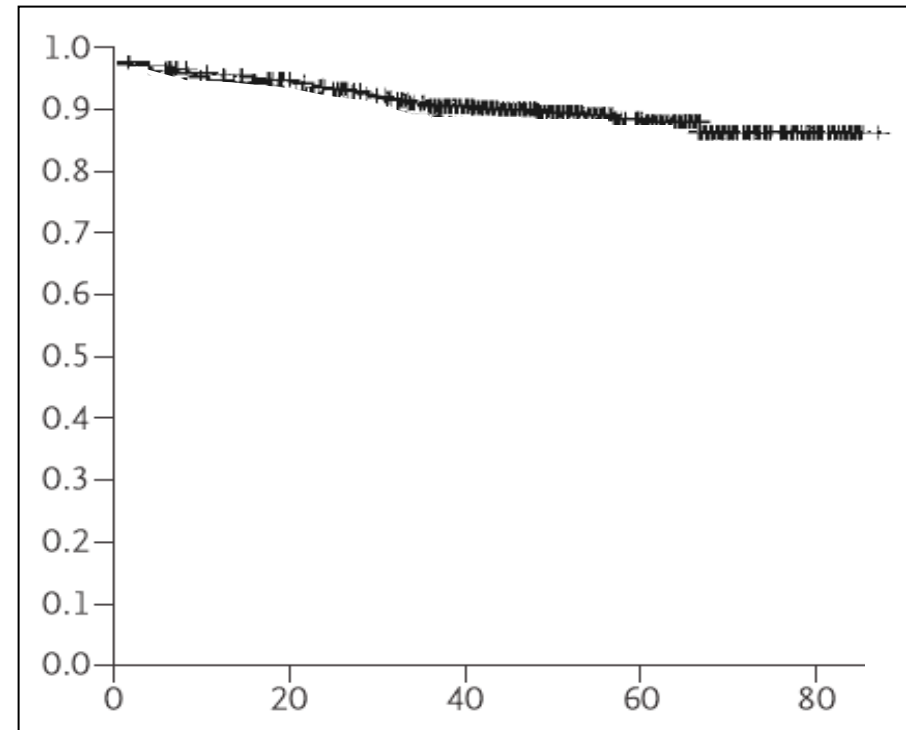
- maligne Zellen = "L&H-Zellen" (lymphocytic and histiocytic)
- CD20+



gute Prognose...



frühe Stadien – Press et al.



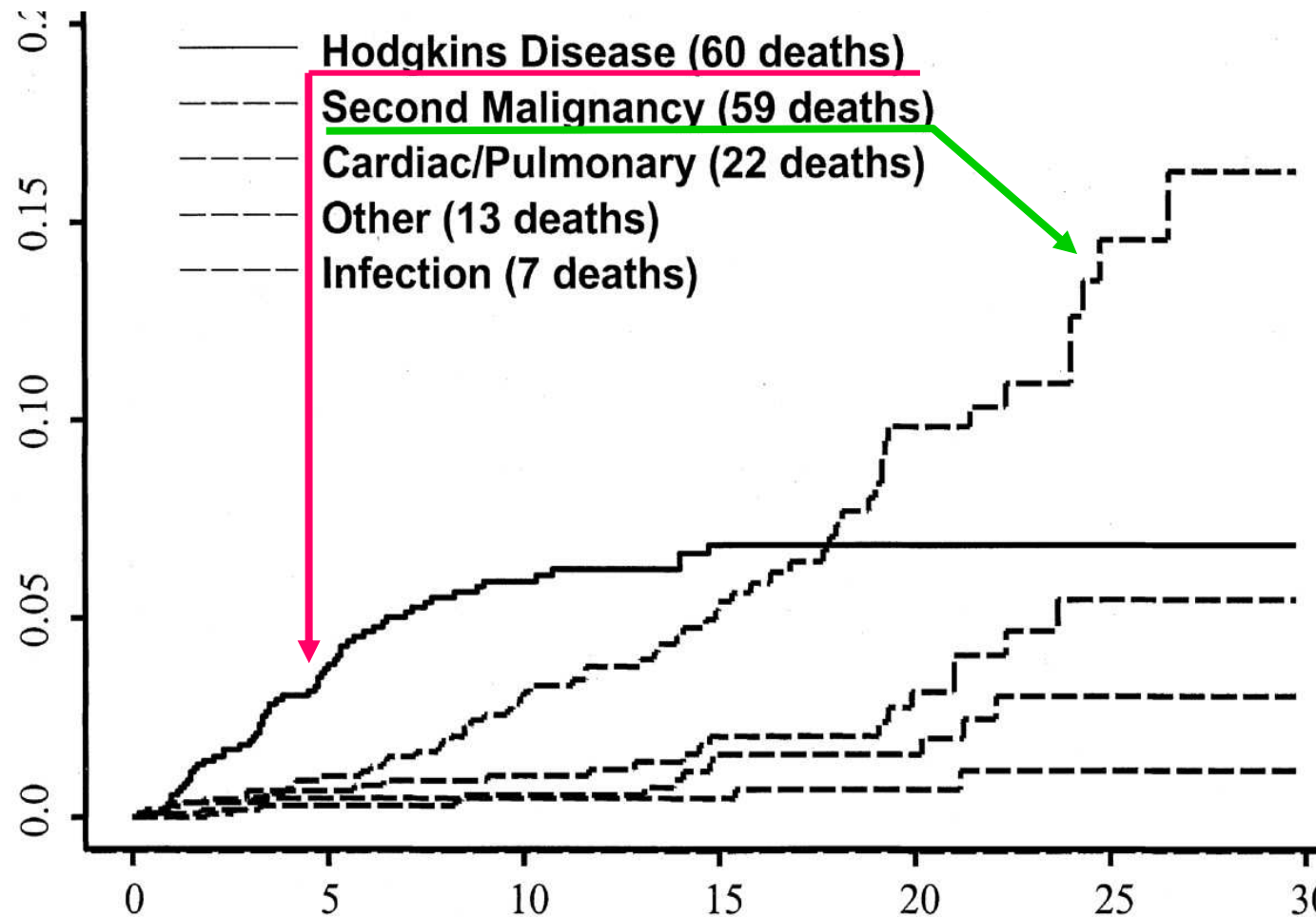
fortgeschrittene Stadien –
BEACOPP gesteigert aus HD9

Kurven für Gesamtüberleben



... aber: Spätfolgen

- in dieser Auswertung überwiegend Bestrahlung, z.T. zusätzlich Chemotherapie
- Relatives Risiko für Zweittneoplasien 10, für Herztod 3



Nur soviel Therapie wie nötig!

Wer braucht wieviel?



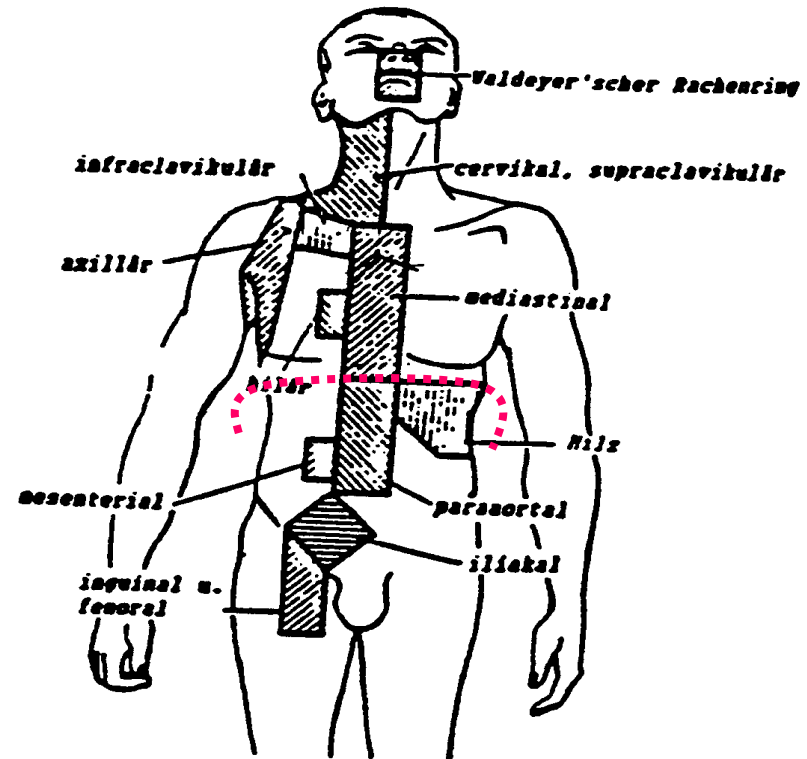
Risikofaktoren:
Wichtigster Faktor ist das Stadium I – IV



Stadieneinteilung

- Stadium I: eine LK-Region
- Stadium II: mehrere LK-Regionen auf einer Seite des Zwerchfelles
- Stadium III: LK-Regionen auf beiden Seiten des Zwerchfelles
- Stadium IV: disseminierter Befall

- jeweils A oder B (B-Symptome nein oder ja)



Risikofaktoren: Wichtigster Faktor ist das Stadium I – IV

zusätzliche Faktoren:

Berücksichtigt in der Stratifikation
der GHSG

- Großer Mediastinaltumor
- Extranodalbefall
- hohe BSG
- > 2 LK Areale befallen

Weitere Risikofaktoren bei
fortgeschrittenen Stadien:

- Serum Albumin < 4g/dl
- Hb < 10,5 g/dl
- männlich
- Stadium IV
- Alter >45J
- Leuko > 15/nl
- Lymphopenie



Morbus Hodgkin: Risikogruppen (GHSG)

- Niedriges Risiko (frühe Stadien)
Stadium I und II ohne Risikofaktoren
- Mittleres Risiko (intermediäre Stadien)
Stadium I und II mit Risikofaktoren
- Hohes Risiko (fortgeschrittene Stadien)
Stadium III und IV
Stadium IIB mit großem Mediastinaltumor und/oder E-Befall



Untersuchungen für Stadienfestlegung

- Routinelabor
- Spiral-CT von Hals bis Becken (auch Knochenfenster befunden)
- Sonografie Abdomen
- Knochenmarkpunktion (ausreichend große Stanzbiopsie)
- In speziellen Situationen evtl. weitere Biopsien
(nur wenn therapeutische Konsequenz und klinische Hinweise)

- PET? (kein Standard bei Erstdiagnose)



Therapie der fortgeschrittenen Stadien

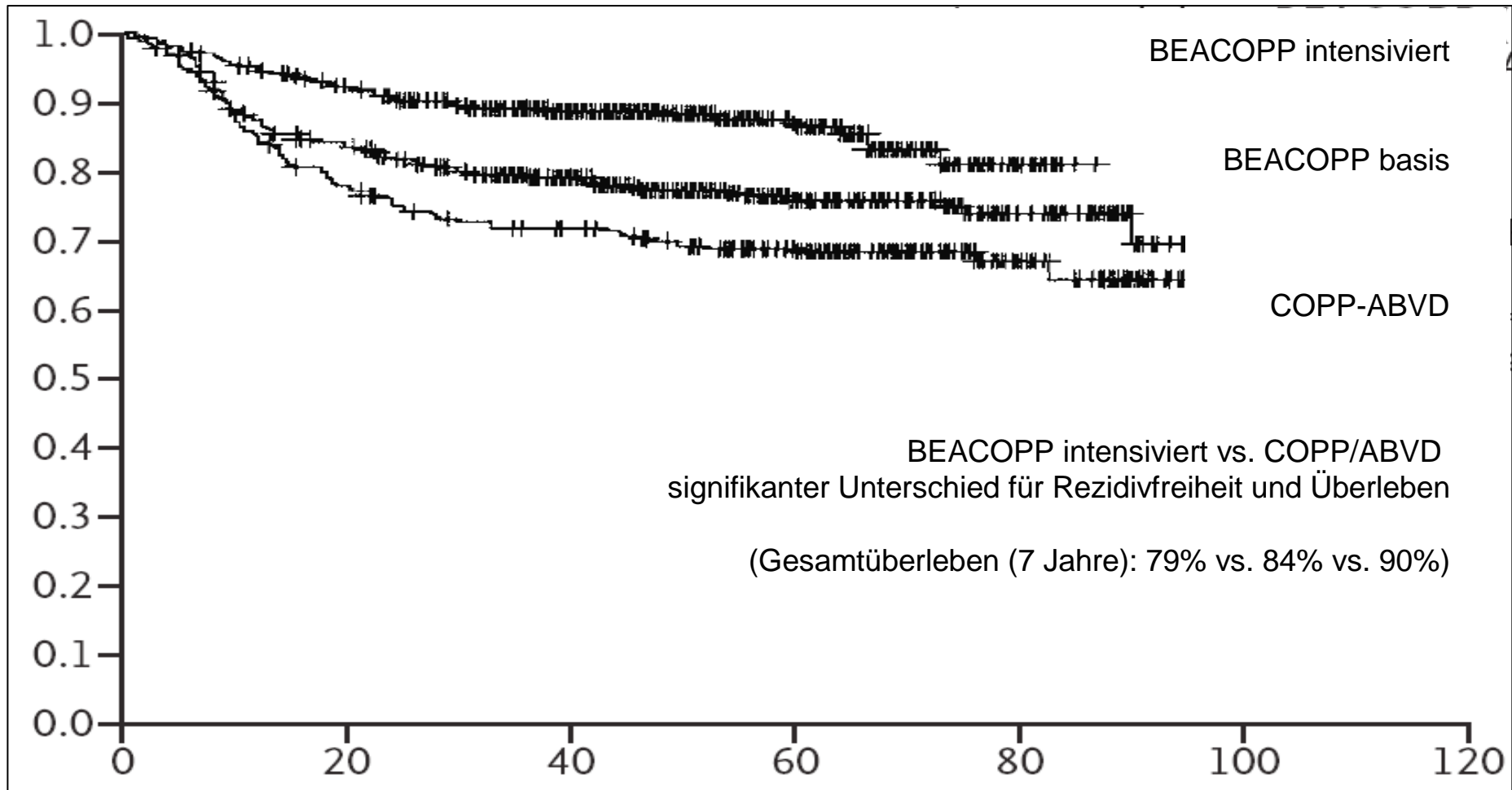


Hochrisiko-Patienten

- Polychemotherapie ist zentrales Therapieprinzip
- Anthrazyklinhaltige Chemotherapie als Standard: ABVD
- Verbesserte Krankheitskontrolle durch intensivierete Therapieregimes



HD9 Studie: Überlegenheit für intensiviertes BEACOPP Rezidiv-freies Überleben



Diehl et al. NEJM 2003



Hochrisiko-Patienten

BEACOPP gesteigert der DHSG

- Eindeutig überlegen gegenüber COPP-ABVD
(COPP-ABVD ist aber nicht Standard, Vergleich mit ABVD läuft international)
 - Akuttoxizität: ambulant durchführbar nur durch erfahrene Onkologen bei kooperativen Patienten
 - Spättoxizität ?
- wünschenswert: Verringerung der Toxizität



Hochrisiko-Patienten: Wie weiter?

- Kann die Chemotherapiedosis verringert werden, ohne viele zusätzliche Rezidive zu riskieren?
- Muß nach so intensiver Chemotherapie nachbestrahlt werden?



Die Idee:
nur die schlecht ansprechenden Patienten intensiver behandeln

die Lösung:
PET?



PET

- Messung des stoffwechselaktiven Gewebes (Glukoseaufnahme)
- FDG – PET erkennt nahezu alle Hodgkin Lymphome
- **Initiales Staging**: fraglicher Stellenwert
 - PET ist sensitiv → Upstaging durch PET ist häufig
 - Aber: auch bisher die meisten Patienten ist ausreichend therapiert!
→ Kein Routine-PET
- **Restaging**
 - Aktiver Lymphomrest?
 - slow responder?



Lymphomreste bestrahlen?

Studie HD15

- *Nachbestrahlung*: nur bei PET positiven Restlymphomen

→ Zwischenauswertung 2008 (DGHO):

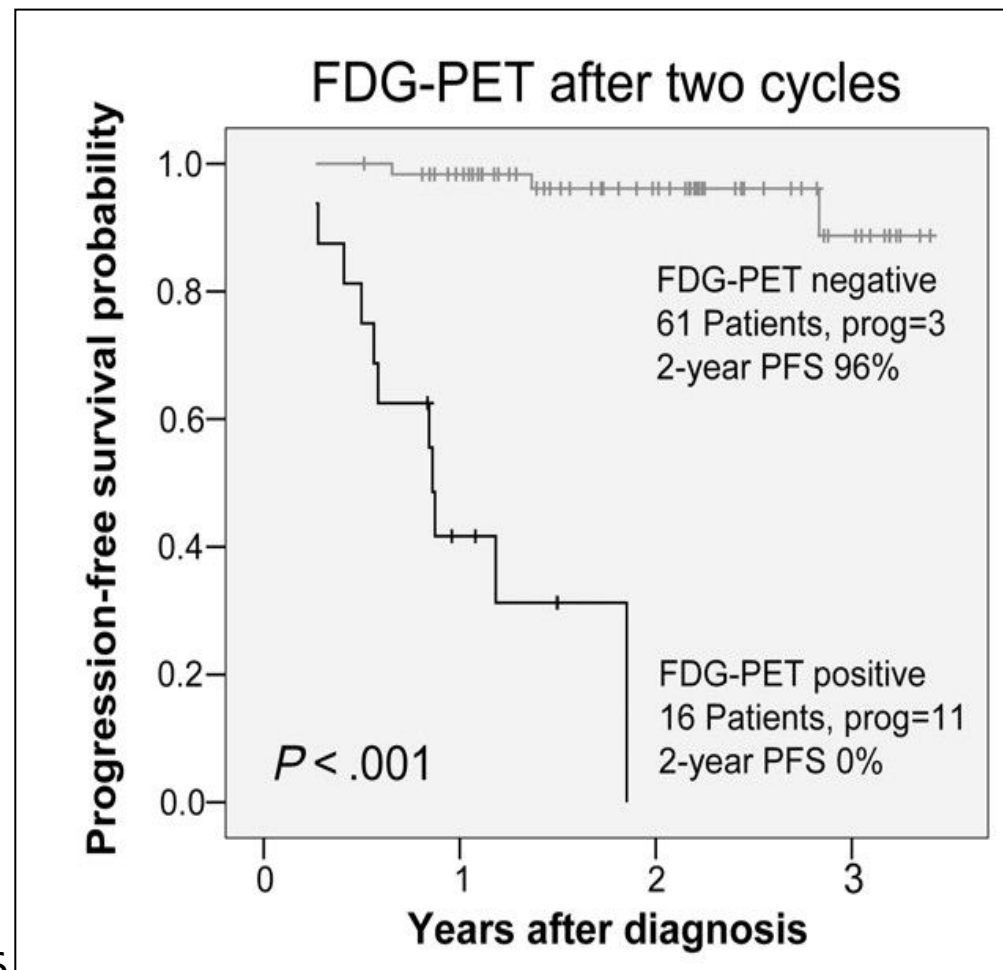
keine erhöhte Rezidivrate trotz Reduktion der Nachbestrahlungen



slow responder?

Persistierende Anreicherung im PET korreliert mit Rezidiv

Hier PET unter Therapie
nach 2 Zyklen
konventionelle Therapie
überwiegend ABVD



Hutchings et al. Blood 2006

HD18 Studie: frühe Stratifizierung

PET nach 2 Zyklen Chemotherapie

- PET positiv → Therapieeskalation (randomisiert)
- PET negativ → Therapiedeeskalation (randomisiert)



Therapie der frühen Stadien



niedrig-Risikopatienten

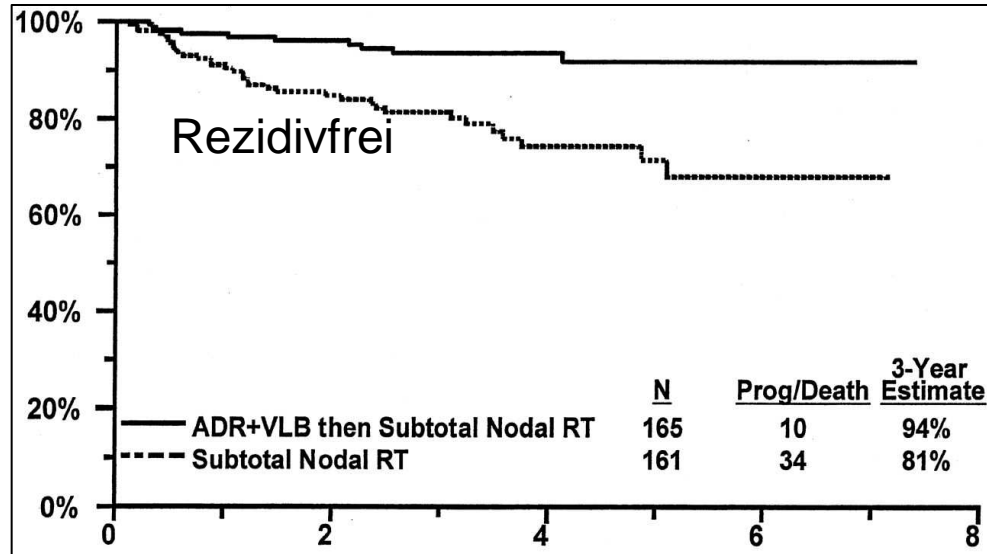
- Grundsätzlich sehr gute Prognose

mögliche Optionen:

	Rezidivfreiheit	Sekundärneoplasien
Alleinige Bestrahlung	+	++
Alleinige Chemotherapie	+	(-)
Chemotherapie → Bestrahlung	++	+?

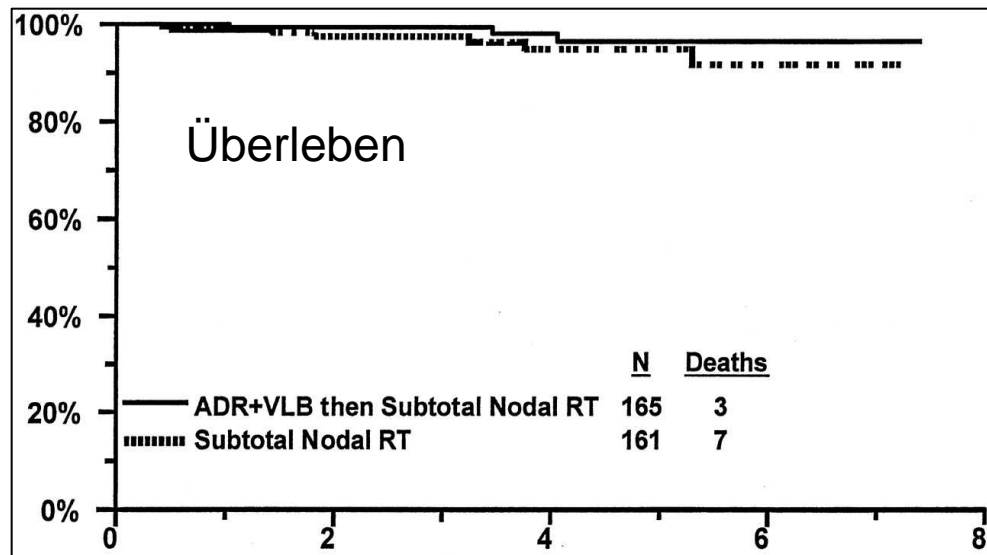


Frühe Stadien: Chemotherapie senkt das Rezidivrisiko



- Stadium IA oder IIA ohne großen Mediastinaltumor
- Subtotale Nodale Bestrahlung
- Chemotherapiegruppe: 3Doppelzyklen Adriamycin + Vinblastin

Press et al., JCO 2001



- Gleichartige Daten aus der Deutschen HD7 Studie (2xABVD)



Niedrig-Risikopatienten: offene Fragen

Perspektive: Therapiereduktion!

- HD10
 - 2 Zyklen ABVD + Bestrahlung! 4 Zyklen sind wohl nicht besser
 - 20Gy statt 30Gy Bestrahlung?
- DHSO Studie HD13 (aktuell):
 - Verzicht auf Bleomycin? ABVD → AVD?
- In der Zukunft
 - Weitere Verkleinerung des Strahlenfeldes?
 - Therapiestratifizierung mit PET?



Hodgkin: Intermediäres Risiko

- Bestrahlung plus Chemotherapie ist +/- Standard
 - Notwendige Intensität der Behandlungseinheiten nicht klar
 - HD14 Studie der DHSG:
 - Chemotherapie 2 x BEACOPP(eskaliert) + 2 x ABVD vs. 4 x ABVD
 - Bestrahlung 30 Gy involved field
- aktuelle Zwischenauswertung: BEACOPP eskaliert ist überlegen!



Sonderfall: Ältere Patienten

- Bei Rezidiv schlechte Prognose

Rezidivtherapien sind zu toxisch

- nur *eine* Chance auf Heilung

kein leichtfertiger Verzicht auf konsequente Therapie!



Sonderfall: Ältere Patienten

- Konventionelle Chemotherapie (ABVD) +/- Bestrahlung
- kein BEACOPP über 60 – 65 Jahren (zu toxisch!)
→ 6 - 8 Doppelzyklen ABVD (d.h. 6 – 10 Monate Therapie in fortgeschrittenen Stadien)

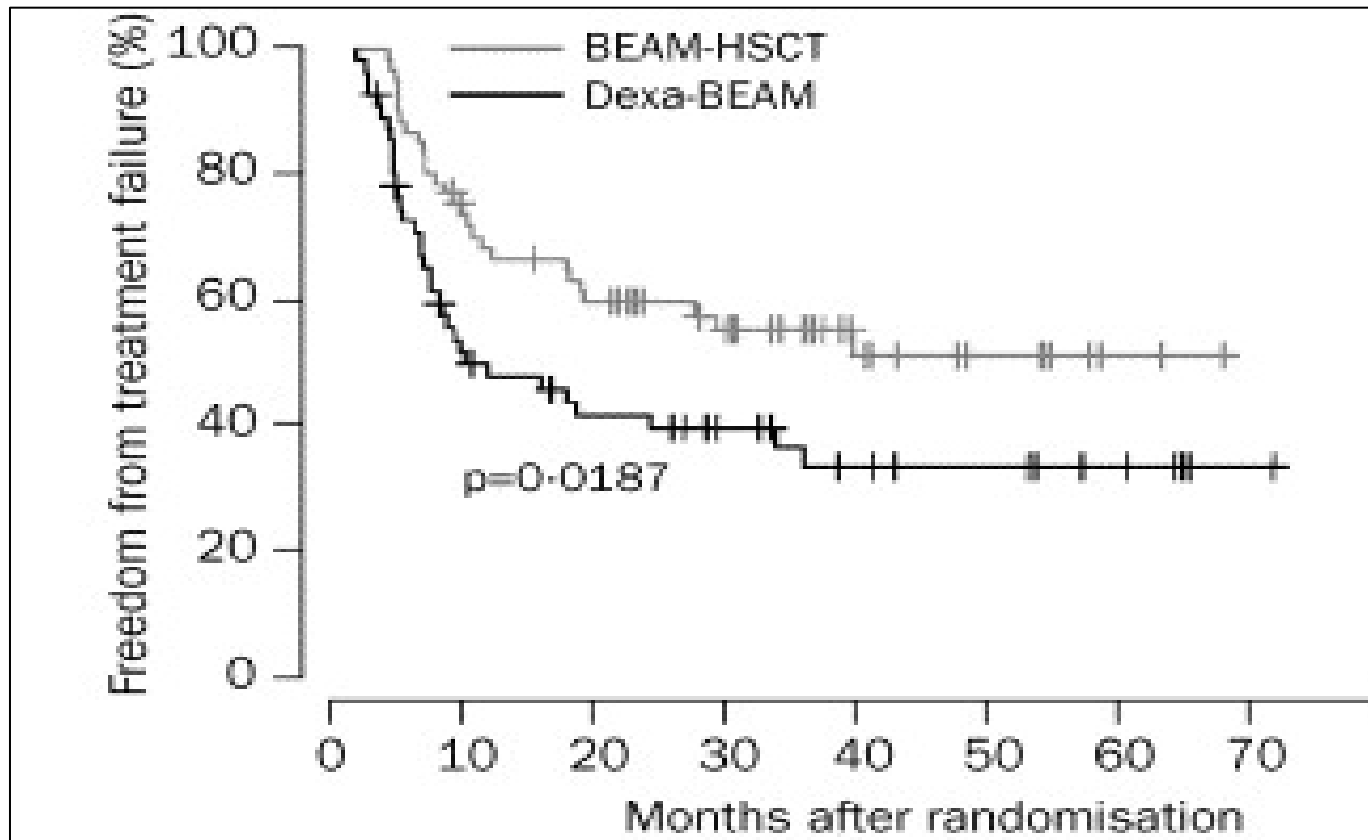


Therapieoptionen im Rezidiv

- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
 - Rezidive nach *Polychemotherapie*, insbesondere früher Rezidive
- konventionelle Polychemotherapie
 - Rezidive nach *Strahlentherapie* der lokalisierten Stadien
 - Rezidive nach *Chemotherapie plus Strahlentherapie* der lokalisierten Stadien (? , sehr wenige Fälle)
 - Sehr späte Rezidive nach Chemotherapie
- (Konventionelle Chemotherapie plus) Strahlentherapie
 - bei Rezidiven außerhalb des Strahlenfeldes nach Bestrahlung
 - meist palliativ z.B. nach Hochdosis-Chemotherapie
- Allogene KMT für ausgewählte Patienten mit schlechter Prognose (?)



Rezidive: Hochdosischemotherapie mit autologer Transplantation



Patienten mit Chemotherapie-sensitivem Rezidiv nach Polychemotherapie,
bei 47% der Patienten > 1 Jahr nach Therapieende



Zusammenfassung

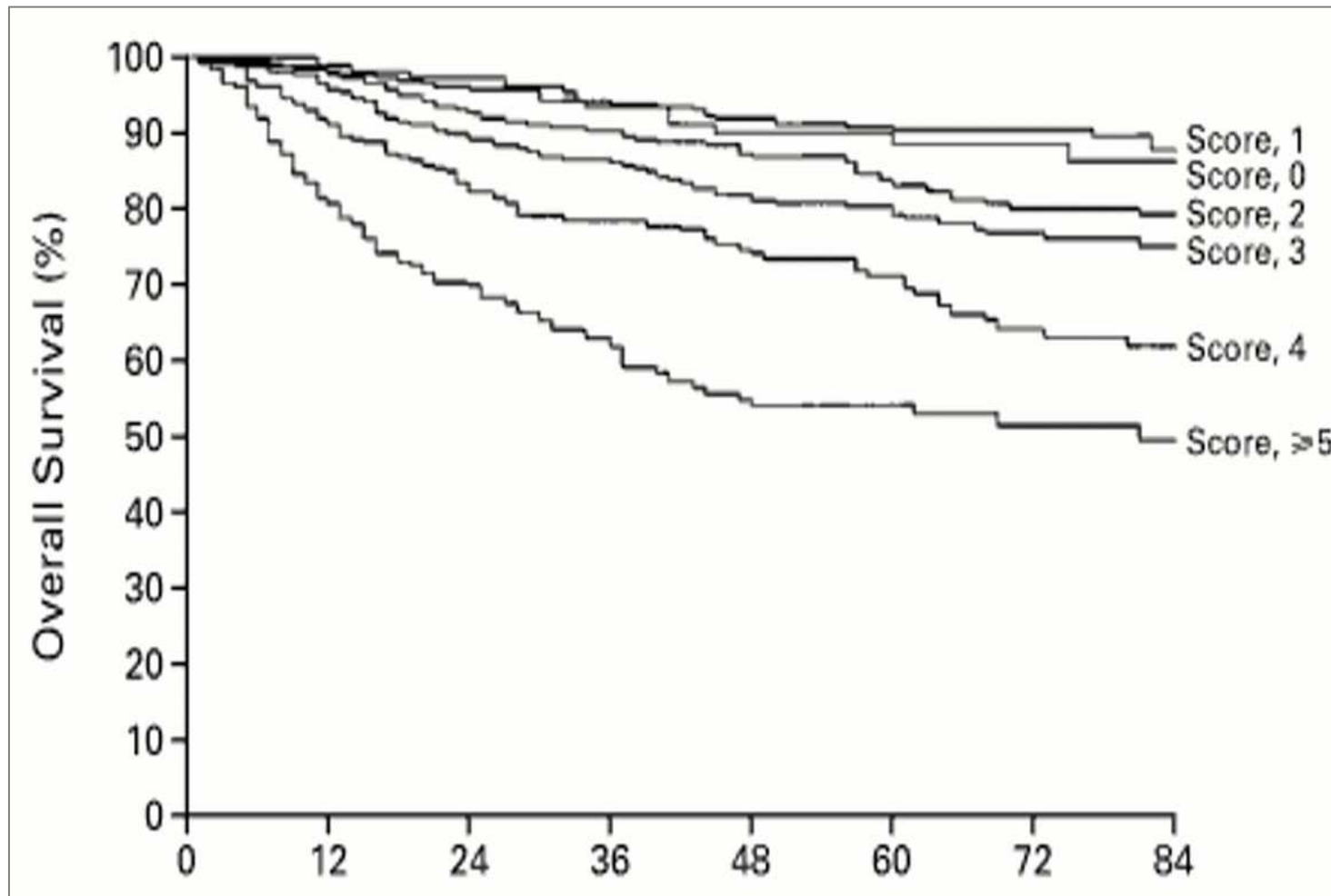
- Ausreichend biopsieren!
- Maßgeschneiderte Therapie
 - limitierte Stadien: Chemotherapie + Bestrahlung mit relativ kleinem Feld, niedriger Strahlendosis
 - Fortgeschrittene Stadien: intensivierete Therapie
 - Ältere Patienten: konsequente Therapie aber *kein* BEACOPP
- Weitere Therapieoptimierung im Rahmen von Studien



danke für Ihre Aufmerksamkeit



Risikoscore für die Hochrisikogruppe



- Prädiktiv innerhalb der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung
- Es gibt *keine* Höchstisikogruppe!

Hasenclever et al. NEJM 1998



Was ist die optimale Therapiedosis?
Wer braucht wenig, wer viel Therapie?

