

Langzeit-Überleben von pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Patienten  
nach Behandlung in der GPOH-HD 2002 Studie

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Lange (geb. Rozwód), Krystyna Agata

aus Oleśnica, Polen

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie am Standort Gießen

Gutachterin: Prof. Dr. Christine Mauz-Körholz

Gutachter: Prof. Dr. Thomas Wehler

Tag der Disputation: 20.03.2025

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Allgemein .....	1
1.2. Epidemiologie .....	2
1.3. Ätiologie .....	2
1.4. Histologie .....	2
1.5. Symptome .....	4
1.6. Prognostische Faktoren .....	4
1.7. Diagnostik .....	5
1.8. Stadieneinteilung .....	6
1.9. Behandlungsgeschichte .....	7
1.10. Therapiestudien nach GPOH-HD 2002 .....	10
1.11. Wirkmechanismus der eingesetzten Zytostatika .....	13
1.12. Therapiebedingte Nebenwirkungen und Spätfolgen .....	14
1.13. Ziele der Studie/der Dissertation .....	17
<b>2. Patienten und Methoden</b> .....	<b>18</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>19</b>
3.1. Patientencharakteristik .....	19
3.2. Lost to Follow-up .....	21
3.3. Beobachtungszeit .....	21
3.4. Ereignisse .....	22
3.5. Ergebnisse bezogen auf die Therapiegruppe .....	26
3.6. EFS-Ergebnisse in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht .....	29
3.7. Ergebnisse der HD2002-Studie nach fünf Jahren .....	31
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>32</b>

<b>5. Zusammenfassung deutsch.....</b>	<b>39</b>
<b>6. Zusammenfassung englisch .....</b>	<b>41</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>43</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>45</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>46</b>
<b>10. Quellenverzeichnis .....</b>	<b>47</b>
<b>11. Publikationsverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>12. Ehrenwörtliche Erklärung .....</b>	<b>58</b>
<b>13. Danksagung.....</b>	<b>59</b>

## 1. Einleitung

### 1.1. Allgemein

Maligne Lymphome teilt man in Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und Hodgkin-Lymphome (HL) ein. Sie stellen circa 15% der Tumoren des Kindes- und Jugendalters dar, das HL kommt etwas häufiger als das NHL vor (Erdmann et al. 2020; Mauz-Körholz et al. 2018). Das HL wurde das erste Mal von Thomas Hodgkin im Jahr 1832 beschrieben. Dafür untersuchte der Pathologe die Milz sowie Lymphknoten von verstorbenen Patienten.

HL ist ein Lymphom, die Ursprungszelle ist eine Keimzentrums-B-Zelle. Im histologischen Präparat sieht man die mehrkernigen Reed-Sternberg-Zellen und die einkernigen Hodgkin-Zellen. Charakteristischerweise sind die Krebszellen eine Minderheit im Tumorgewebe und machen circa 1% des Lymphomgewebes aus. Die Tumorzellen sind von einem reaktiven Entzündungsmilieu umgeben, das aus Lymphozyten, Eosinophilen, Neutrophilen, Histiozyten und Plasmazellen besteht. Unbehandelt ist HL eine letale Erkrankung mit einem 5-Jahres-Überleben von weniger als 10% (Jacobs et al. 1968). Die ersten Therapiekonzepte wurden in den 1970er Jahren in den USA beschrieben. Mit der Kombination von Chemo- und Radiotherapie in den DAL-/GPOH-HD-Studien erzielte man seit 1982 Überlebensraten von etwa 98% und strebt seither in erster Linie eine Reduktion von therapiebedingten Spätfolgen an. Die Sterblichkeitsraten aufgrund eines HLs sind stetig von 1,3 Fällen pro 100.000 im Jahr 1975 auf 0,3 Fälle pro 100.000 im Jahr 2014 gesunken (Shanbhag and Ambinder 2018).

Die Diagnose basiert auf histologischen und immunhistochemischen Analysen von Lymphknotengewebe. Die Morphologie und das Antigenexpressionsprofil ermöglichen die Klassifizierung in eine der vier Subtypen von klassischen Hodgkin-Lymphomen (cHL) (Connors et al. 2020). Dank der Einführung der modernen Untersuchungstechniken wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) konnte im Verlauf der neunziger Jahre unter anderem auf die Splenektomie verzichtet werden, was die Gefährdung der Patienten durch eine Pneumokokkensepsis reduzierte. Die Entwicklung der Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) führte zu weiteren Verbesserungen der Diagnostik sowie ermöglichte es den Verzicht auf andere invasive diagnostische

Maßnahmen wie die Knochenmarkspunktion (Purz et al. 2011; El-Galaly et al. 2012; Munker et al. 1995; Mauz-Körholz et al. 2015).

In meiner Dissertation stelle ich die Behandlung sowie das Langzeit-Überleben in der GPOH-HD 2002 Studie vor.

### **1.2.Epidemiologie**

Lymphome machen etwa 15% aller Malignome des Kindes- und Jugendalters aus. HL ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von circa 3,6–7 pro 1.000.000 Kindern und Jugendlichen in Europa und den USA. Es gibt zwei Häufigkeitsgipfel, der erste zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr und der zweite zwischen dem 45. und dem 55. Lebensjahr. Allerdings erkranken in Entwicklungsländern häufig Kinder unter 10 Jahren. Die Ursache dafür könnten die häufigen durchgemachten Infektionen sein, die durch eine schlechtere sozioökonomische Situation bedingt werden (Mauz-Körholz et al. 2018; Caporaso et al. 2009).

### **1.3.Ätiologie**

Infektionen, insbesondere Epstein-Barr-Virus-(EBV)-Infektion, Immundefizienz, genetische Prädisposition, Umwelteinflüsse, niedriger sozioökonomischer Status, schlechte Familienstruktur (Caporaso et al. 2009) sowie Rauchen (Kamper-Jørgensen et al. 2013) werden in Verbindung mit der Entstehung vom Morbus Hodgkin gebracht. Eine nordamerikanische Analyse zeigte, dass das Bestehen von Plasma-EBV-DNA eine prognostische Bedeutung beim HL hat, sowohl bei der Diagnose als auch bei der 6-monatigen Nachbeobachtung der Therapie. EBV-Positivität korrelierte mit schlechteren event-free survivals (EFS)-Ergebnissen (Kanakry et al. 2013). In einer Studie, die in Indien durchgeführt wurde, ist bei über 90% der HL-Tumorzellen EBV nachgewiesen worden. In Industrieländern ist das nur bei 30-50% der Patienten mit HL der Fall (Dinand et al. 2007). Die Datenanalyse von knapp 40.000 Personen zeigte, dass das relative Risiko für HL bis zu 20 Jahre nach der Diagnose einer infektiösen Mononukleose erhöht bleibt. Die genauen Ursachen und die explizite Pathophysiologie sind allerdings weiterhin nicht bekannt (Hjalgrim et al. 2000).

### **1.4.Histologie**

HL betrifft vor allem das lymphatische Gewebe und wird durch den Nachweis von einkernigen Hodgkin-Zellen und mehrkernigen Reed-Sternberg-Zellen charakterisiert, die lediglich etwa 1% der Gesamtzellen ausmachen. Aus diesem Grund ist eine

Lymphknotenexstirpation zur Diagnosesicherung notwendig und eine Feinnadelbiopsie nicht ausreichend und somit nicht empfohlen (Körholz and Mauz-Körholz 2017).

Nach WHO-Klassifikation werden HL in cHL und nodulär Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphome (NLPHL) unterteilt. Auch das Grauzonenlymphom, das einen Übergang zwischen dem primär mediastinalen B-Zell-Lymphom oder dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und dem klassischen HL darstellt, ist in die Klassifikation aufgenommen (Jaffe 2009). Eine optimale Therapie für diese Untergruppe ist noch nicht eindeutig erforscht. Immunphänotypisch ist typischerweise das cHL CD15 positiv, CD30 positiv und CD45 negativ (Shanbhag and Ambinder 2018) und das NLPHL CD20 positiv.

Klassische HL können histologisch in vier Subtypen (Swerdlow et al. 2016) unterteilt werden:

- Nodulär sklerosierender Typ
- Lymphozytenreicher Typ
- Mischtyp
- Lymphozytenarmer Typ

In industrialisierten Ländern kommt der nodulär sklerosierende Typ am häufigsten vor. Der Mischtyp kommt in Nordafrika und dem Mittleren Osten bei bis zu 50% der Patienten vor, in Europa ist es der zweithäufigste Typ. Das NLPHL wird bei circa 10% der pädiatrischen HL diagnostiziert (Claviez 2018; Shankar et al. 2012).

Den nodulär sklerosierenden Typ charakterisieren Reed-Sternberg-Zellen vom lakunären Muster in einem entzündlichen lymphozytenreichen Infiltrat mit einer randbildenden kollagenen Sklerose.

Der lymphozytenreiche Typ zeigt in Marginal- und Mantelzonen der Lymphfollikel ein lymphozytenreiches Infiltrat (insbesondere T-Zellen) und eine diffuse Fibrose.

Der Mischtyp besteht aus verschiedenen inflammatorischen Zellen: Lymphozyten, Histiozyten und Granulozyten, ohne sklerosierende Fibrose.

Der lymphozytenarme Typ dagegen charakterisiert sich durch einen relativ hohen Anteil an Reed-Sternberg-Zellen in Relation zu geringerer Lymphozytenzahl (Shanbhag and Ambinder 2018; Harris et al. 1994).

Das NLPHL ist histologisch durch das Auftreten von atypischen lymphozytenprädominanten Zellen mit gelapptem Zellkern gekennzeichnet. Aus diesem Grund werden diese Tumorzellen auch als Popcorn-Zellen bezeichnet (Gorde-Grosjean et al. 2014).

### **1.5.Symptome**

Die ersten Krankheitszeichen des Morbus Hodgkins sind oft eine schmerzlose und langsam wachsende Schwellung von einem oder mehreren Lymphknoten, häufig im Hals- und Nackenbereich. Andere Lokalisationen sind splenisch, axillär, abdominal, hilär oder inguinal, in absteigender Reihenfolge der Frequenz. Des Öfteren kommt es auch zu einer mediastinalen Beteiligung mit Stridor sowie Dyspnoe. Bei Kompression der Trachea bzw. der Gefäße besteht die Notwendigkeit für eine therapeutische Vorphase mit Prednison vor Entnahme einer Biopsie. Unspezifische, aber für die Therapie und Prognose relevante Risikofaktoren sind die sogenannten B-Symptome – unerklärtes anhaltendes oder rezidivierendes Fieber über 38°C, starker Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust von 10% des Körpergewichts innerhalb von 6 sechs Monaten. Beim Vorhandensein von mindestens einem der Symptome spricht man bereits von B-Symptomatik (Gobbi et al. 1985).

Des Weiteren kann es in fortgeschrittenen Stadien zur Veränderung des Blutbildes sowie Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) kommen, was mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (Shanbhag and Ambinder 2018). Ein generalisierter Juckreiz wurde im Zusammenhang mit verschiedenen hämatoonkologischen Erkrankungen berichtet, ebenso mit einem HL. Außerdem können Schmerzen in den befallenen Lymphknoten unmittelbar nach Alkoholkonsum auftreten. Dieses Symptom ist selten – circa 1 bis 2% der HL-Fälle und nicht spezifisch für diese Erkrankung, es kann auch bei anderen Neoplasien beobachtet werden (Connors 2009).

### **1.6.Prognostische Faktoren**

Durch die Risikofaktorenanalyse in den pädiatrischen DAL-HD-Studien wurden zwei negative prognostische Faktoren festgestellt – der histologische Subtyp noduläre Sklerose Typ 2 und die B-Symptome. Darüber hinaus zeigten in der Analyse das Alter und der große mediastinale Tumor keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose (Schellong et al. 1999; Bennett et al. 1983).

Eine weitere Veröffentlichung berichtet von einem Zusammenhang zwischen einer Immunschwäche mit erhöhter DNA-Brüchigkeit, wie Ataxia teleangiectasia und Nijmegen breakage syndrome, und schlechterem Therapieerfolg. Bei diesen Patienten wurden eine geringere Verträglichkeit der Chemotherapie und eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit beschrieben und somit in der Regel letale Verläufe (Niehues et al. 2003).

Der „International Prognostic Factor Score“ beschreibt sieben Faktoren, die unabhängig voneinander prognostische Effekte zeigen. Dazu gehören ein Albuminspiegel unter 4 g/dl, ein Hämoglobinwert unter 10,5 g/dl, männliches Geschlecht, Alter über 45 Jahre, Stadium IV, Leukozytose über 15 G/l und Lymphozytopenie unter 0,6 G/l. Das EFS nach fünf Jahren bei Patienten mit mindestens fünf Risikofaktoren lag in dieser Auswertung bei 42%, bei Patienten ohne Risikofaktoren betrug das EFS 84% (Hasenclever and Diehl 1998).

In der EuroNet-PHL-C1 Studie wurden BSG über 30 mm in der ersten Stunde sowie Bulky disease, ein zusammenhängendes Tumolvolumen von 200 ml oder mehr, als Risikofaktoren detektiert, wenn Radiotherapie reduziert werden sollte. Während der Rekrutierungszeit wurde eine Änderung vorgenommen und die Patienten mit einer Erkrankung im Frühstadium und mindestens einem Risikofaktor, wie BGS-Erhöhung, B-Symptomatik, extranodulärem Befall oder Bulky disease, wurden in das mittlere Stadium eingestuft (Mauz-Körholz et al. 2023). Diese Risikofaktoren waren zum Zeitpunkt der Rekrutierung in die GPOH-HD-2002-Studie noch nicht relevant.

### **1.7.Diagnostik**

Für die Teilnahme an der GPOH-HD-2002 Studie war eine Lymphknotenbiopsie, die Beurteilung durch einen lokalen Pathologen und einen Referenzpathologen notwendig. Ebenso war eine vollständige Anamnese inkl. B-Symptomatik, klinische Untersuchung, HNO-Konsil zur Beurteilung einer Infiltration des Waldeyerschen Rachenrings, EKG sowie Echokardiographie vor Beginn der Therapie mit potentiell kardiotoxischen Medikamenten und eine laborchemische Untersuchung erforderlich. Die Laboranalyse sollte die Bestimmung des Blutbildes, der BSG und der Nieren-, Leber- sowie Schilddrüsenparametern erfassen. Bei Patienten mit einer Prednison-Vorphase sollte mittels Bestimmung des Calciums, Phosphat und Harnsäure ein Tumorlysesyndrom rechtzeitig erkannt werden. Als bildgebende Diagnostik war eine

Ultraschalluntersuchung des Halses, der Supra- und Infraklavikularregion, des oberen und vorderen Mediastinums, der Axillae und der Inguinalregionen sowie des Abdomens, insb. der Milz und der Leber, angeraten. Zusätzlich wurde eine Röntgenaufnahme und ein CT des Thorax, ein MRT des Abdomens sowie eine Szintigraphie gefordert. Als invasive Diagnostik galten Knochenmarksbiopsien, Skelettbiopsien beim Verdacht auf einen Skelettbefall und ggf. eine Laparotomie/Laparoskopie bei Unklarheiten bzgl. eines intraabdominellen Befalls (Körholz 2002).

### **1.8.Stadieneinteilung**

Das Ann Arbor-Staging-System ist seit 1989 im Einsatz. Ausbreitungsstadien des HLs erfolgen nach folgender Klassifikation:

- I. Befall einer einzelnen Lymphknotenregion (I) oder eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Gebietes (IE).
- II. Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall extralymphatischer Organe oder Gebiete und einer oder mehrerer Lymphknotengruppen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (IIE).
- III. Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), welcher begleitet werden kann von Milzbefall (IIIS) und/oder vom lokalisierten extralymphatischen Organ- oder Gewebefall (IIIE) oder beiden (IIIES).
- IV. Diffuser oder disseminierter Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Organen oder Gebieten mit oder ohne Befall von Lymphknoten.

Jedes Stadium wird in A- oder B-Kategorien unterteilt, beim Fehlen oder Vorhandensein von B-Symptomen (Lister et al. 1989).

Unten ist eine Abbildung der Lymphknotenregionen dargestellt.

## Lymphknotenregionen

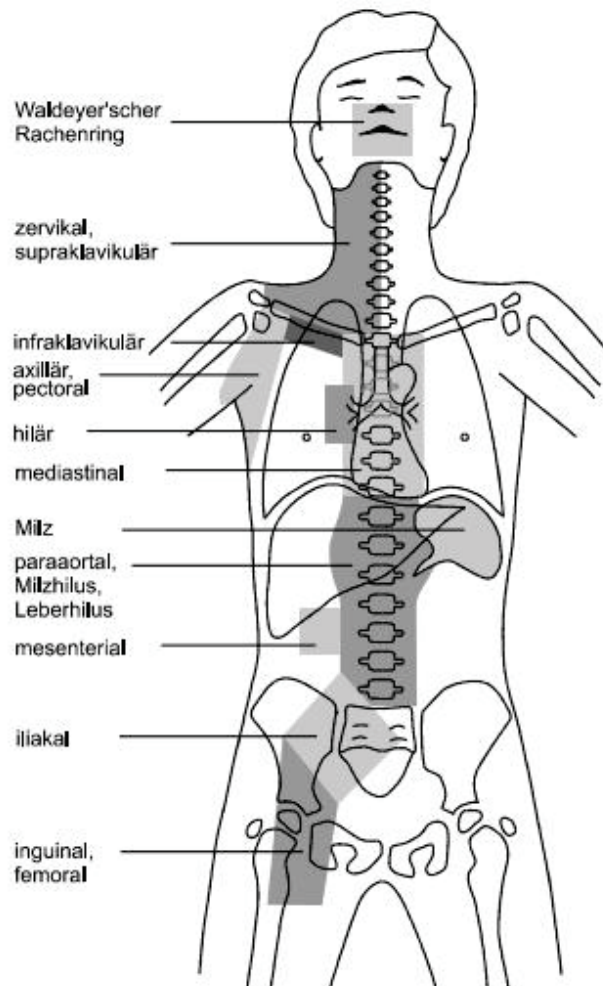


Abbildung 1: Lymphknotenregionen zur Einteilung und Beurteilung des Ann Arbor Staging-Systems (Körholz 2002)

### 1.9. Behandlungsgeschichte

Die erste Therapieoptimierungsstudie wurde 1978 im Rahmen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter (DAL) unter Leitung von Prof. Dr. Günther Schellong gestartet. In der Studie DAL-HD 78 erhielten alle Patienten initial zwei OPPA-Zyklen (Vincristin, Procarbazin, Prednison und Adriamycin) gefolgt, stadienabhängig, von vier bis sechs COPP-Zyklen (Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison). Alle Patienten wurden mit 36-40 Gy in den befallenen Regionen bestrahlt. Die angrenzenden Felder wurden randomisiert zusätzlich mit 36-40 Gy oder 18-20 Gy bestrahlt (Schellong et al. 1986).

Die zweite Studie, die DAL-HD 82, teilte die Patienten abhängig vom Stadium in drei Therapiegruppen, sowie reduzierte die Bestrahlungsvolumina und -dosen. Auch die Rate an Splenektomien wurde radikal reduziert. Die Studie erzielte bereits sehr gute Behandlungsergebnisse, das EFS nach fünf Jahren lag für die Therapiegruppe (TG)-1 bei 99%, für TG-2 bei 96% und für TG-3 bei 90%, sodass sich die nachfolgenden Studien auf die Vermeidung von Langzeitfolgen konzentrierten (Schellong et al. 1986).

In der DAL-HD 85 Studie wurde das Procarbazin aus der Therapie eliminiert, um die Gonadotoxizität zu reduzieren. Die Gonadotoxizität wurde durch die FSH-Erhöhung bestimmt und hatte Unfruchtbarkeit, ovarielle Insuffizienz sowie prämatüre Menopause zur Folge. Die Patienten wurden mit OPA (Vincristin, Prednison und Doxorubicin) und COMP (Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat und Prednison) therapiert. Infolgedessen reduzierten sich die Unfruchtbarkeitsfälle bei den männlichen Patienten, jedoch kam es gehäuft zu Rezidiven. Trotzdem lag das Gesamtüberleben nach 10 Jahren bei 98% (Schellong et al. 1994; Brämswig et al. 1990).

COMP wurde in der DAL-HD 87 Studie durch COPP ersetzt und die Bestrahlungsdosis wurde um 5 Gy reduziert. Außerdem wurde die selektive Laparotomie in der prospektiven Anwendung überprüft. Die Reduktion der Strahlendosen hat sich nicht auf die Ergebnisse ausgewirkt, die Unterschiede in der EFS wurden ausschließlich mit Änderungen bei der Chemotherapie korreliert (Schellong et al. 1994; 1997).

Bei den Patienten, die in der DAL-HD 90 Studie behandelt wurden, wurde die Therapie erneut intensiviert. Die Mädchen bekamen OPPA und die Jungs OEPA (Etoposid statt Procarbazin). Die Bestrahlungsdosis wurde reduziert und auf die Splenektomie wurde komplett verzichtet. Die Studie zeigte exzellente Ergebnisse, die mit den sehr guten Daten der DAL-HD 82 Studie vergleichbar waren, obwohl die Therapieintensität deutlich reduziert wurde. Das Gesamtüberleben lag hier ebenso bei 98% nach fünf Jahren (Schellong et al. 1999; Schellong 1996; Gerres et al. 1998).

In der GOPD-HD 95 Studie versuchte man, das Risiko für Sekundärmalignome zu minimieren. Dafür wurde die Radiotherapie auf 20 Gy reduziert. Zusätzlich wurden Patienten mit einer kompletten Remission (CR) am Ende der Therapie nicht bestrahlt. Es war bekannt, dass durch die Bestrahlung vor allem das Risiko für solide Tumore auch noch fünfzehn Jahre nach Therapieende steigt. In der TG-1 gab es keinen Unterschied zwischen nicht bestrahlten und bestrahlten Patienten. In der TG-2 und TG-3 führte der

Wegfall der Strahlentherapie durch eine unvollständige Remission zu einem schlechteren EFS. Das EFS nach fünf Jahren betrug aber insgesamt für alle Patienten 88%, das Gesamtüberleben 97% (Körholz et al. 2005; Dörffel et al. 2003; 2013).

In der Behandlung in der GPOH-HD 2002 Studie sollte eine komplett Procarbazin-freie Therapie für Jungen studiert werden, während die Mädchen die Standardtherapie bekamen. Bei den männlichen Patienten wurde die Etoposid-Dosis in den OEPA-Zyklen erhöht, um die schlechteren EFS-Werten der Vorgängerstudie zu verbessern. Ebenso wurde das Procarbazin in COPP durch Dacarbazin (COPDIC) ersetzt, um die Azoospermierisiko zu reduzieren. Bei den weiblichen Patientinnen sollte die Qualität einer einheitlichen Behandlung sichergestellt werden. Die Patienten wurden geschlechtsspezifisch anhand des Stadiums in eine der drei Therapiegruppen zugeteilt und dementsprechend therapiert (siehe Abbildung 2 und 3). Als Induktionstherapie erhielten die männlichen Patienten zwei Kursen OEPA, die weiblichen Patientinnen zwei Kursen OPPA. Patienten in der TG-2 und TG-3 bekamen danach die Konsolidierungstherapie mit COPDIC, Patientinnen mit COPP. Die Verlaufsbildgebung wurde nach jeweils zwei Zyklen Chemotherapie durchgeführt. Am Ende der Therapie erfolgte die Bestrahlung mit 20 Gy auf alle initial befallenen lymphatischen Regionen (außer bei TG-1 mit einem adäquaten Ansprechen nach zwei OEPA, so wie es mit großem Erfolg in der GPOH-HD95 praktiziert wurde). Bei Arealen mit einem inadäquaten Ansprechen wurde die Strahlendosis auf 30 bzw. 35 Gy erhöht. Für extralymphatische Organen wie Lunge, Nieren und Leber wurde die Dosis auf 12 - 15 Gy angepasst (Körholz 2002).

## Pilotstudie GPOH-HD 2002 Therapieplan Jungen

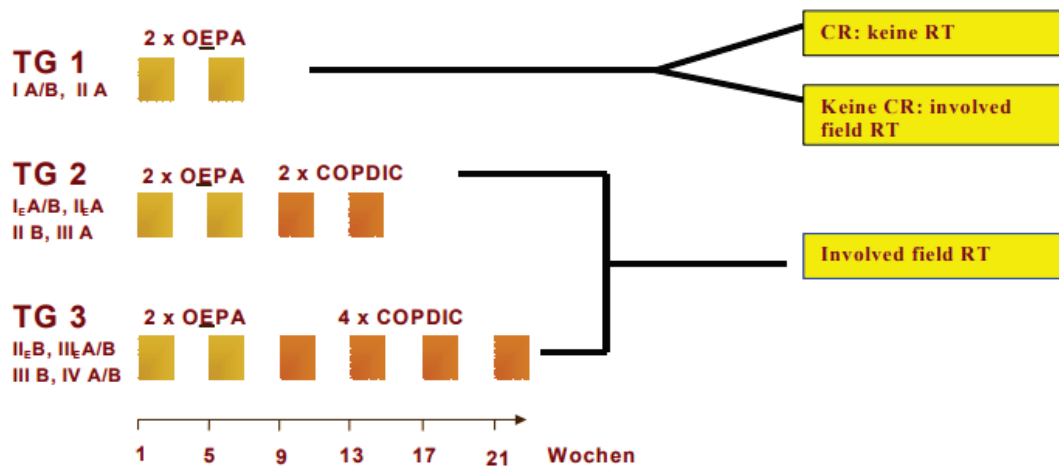


Abbildung 2: Therapieübersicht Jungen (Körholz 2002)

## Pilotstudie GPOH-HD 2002 Therapieplan Mädchen

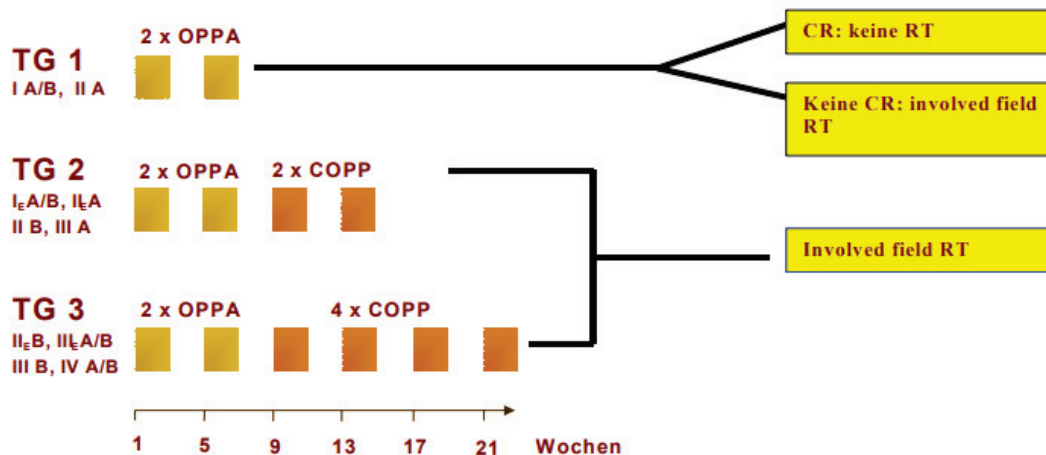


Abbildung 3: Therapieübersicht Mädchen (Körholz 2002)

### 1.10. Therapiestudien nach GPOH-HD 2002

Nach der GPOH-HD 2002 Studie wurde die erste internationale Therapieoptimierungsstudie unter der Leitung von Prof. Dr. D. Körholz durchgeführt. Ziel der Studie war es, die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem HL weiter zu verbessern, aufbauend auf den Erfahrungen der DAL/HD- und GPOH-HD-Studien.

In der EuroNet-PHL-C1 Studie wurde die FDG-PET Untersuchung in die Routinediagnostik beim Staging und zur Beurteilung des Therapieerfolges

miteinbezogen. Es sollte untersucht werden, ob bei Patienten mit einem adäquaten Behandlungsansprechen auf die Radiotherapie verzichtet werden kann, um die Rate an bestrahlungsbedingten Spätfolgen zu reduzieren. Um die Infertilitätsrate zu verringern wurde im randomisierten Vergleich in der TG-2 und TG-3 in den COPP-Chemotherapieblöcken Procarbazin durch Dacarbazin ersetzt (COPDAC).

Zusätzlich sollte in diesem Protokoll erstmals eine standardisierte Rezidivbehandlung durchgeführt werden, die sich am Rückfallrisiko und am Therapieerfolg nach zwei Kursen Chemotherapie orientiert, abschließend mit einer Hochdosis-Chemotherapie und autologen Stammzelltransplantation.

Die Therapiestrategie war also folgende - alle Erstlinien-Patienten erhielten zwei Zyklen OEPA, gefolgt von einer Beurteilung des Ansprechens inklusive FDG-PET. Patienten in der TG-1 bekamen keine weitere Chemotherapie. Patienten in der TG-2 und TG-3 wurden randomisiert und erhielten entweder COPP oder COPDAC für zwei oder vier weitere Zyklen, abhängig von der TG. Wenn ein gutes Ansprechen vorlag, wurde die Behandlung beendet. Im Falle eines unzureichenden Ansprechens auf zwei OEPA erfolgte für alle Behandlungsgruppen eine Bestrahlung am Ende der Therapie (Mauz-Körholz et al. 2022; 2023).

Die Therapieergebnisse den TG-2 und TG-3 Patienten wurden im Januar 2022 im „The Lancet Oncology“ veröffentlicht. Zwischen dem 31. Januar 2007 und dem 30. Januar 2013 wurden insgesamt 2102 Patienten rekrutiert. Patienten mit Erkrankung in der TG-1 wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. 455 Patienten gehörten der TG-2 und 910 der TG-3 an. Die mediane Beobachtungszeit betrug 66,5 Monate. 40% der Patienten sprachen adäquat auf die Behandlung an und wurden nicht mit einer Strahlentherapie behandelt. Bei Patienten mit adäquaten Ansprechen lag das EFS nach fünf Jahren bei 90,1%. Der Unterschied zwischen COPDAC und COPP beim EFS nach fünf Jahren betrug -3,7%. Einem großen Teil der Patienten könnte daher eine Strahlentherapie erspart bleiben und somit auch die Spätfolgen der Bestrahlung. Es konnte ebenso gezeigt werden, dass Dacarbazin Procarbazin mit reduzierter Gonadentoxizität und einem ähnlichen EFS bei Patienten, die eine Strahlentherapie bekommen hatten, ersetzen kann (Mauz-Körholz et al. 2022).

In einer Folge-Publikation von 2023 wurden die Ergebnisse der TG-1 Kohorte ebenfalls veröffentlicht (738 Patienten). In die Auswertung wurden 713 Patienten eingeschlossen.

Die mediane Beobachtungszeit betrug 63,3 Monate. 440 der 713 Patienten (62%) zeigten ein adäquates Ansprechen und erhielten keine Strahlentherapie. Dort lag die EFS nach fünf Jahren bei 86,5%. Bei 273 (38%) Patienten mit unzureichendem Ansprechen, die eine Strahlentherapie erhielten, betrug die EFS nach fünf Jahren 88,6%. Somit kann die Strahlentherapie bei den Patienten, die ein gutes Ansprechen auf die OEPA-Induktionstherapie haben, sicher vermieden werden, ohne das 5-Jahres-EFS zu beeinträchtigen (Mauz-Körholz et al. 2023).

Die Nachfolgestudie, die EuroNet-PHL-C2, war ebenso eine internationale und multizentrische Studie. Das Hauptziel war die Reduktion der Radiotherapieindikation, natürlich ohne Beeinträchtigung der Heilungsraten. Im Therapielevel (TL)-2 und -3 erfolgte eine Randomisierung der Standardtherapie gegen eine intensiviertere Chemotherapie mit Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Etoposid und Doxorubicin (DECOPDAC). Weiterhin wurden die Patienten nicht bestrahlt, die nach zwei Zyklen OEPA eine adäquate Response zeigten. Allerdings wurde die Grenze für ein gutes Ansprechen von Deauville Score (DS) 1 und 2 in der EuroNet-PHL-C1 auf DS 1-3 erweitert. Patienten mit einem adäquaten Ansprechen am Ende der Therapie, die mit DECOPDAC behandelt wurden, erhielten auch keine Strahlentherapie. Die Patienten mit einem DS 4 oder 5 erhielten zwar eine Bestrahlung, allerdings wurden nur die Lymphknotenregionen bestrahlt, die am Ende noch PET-positiv waren und nicht, wie bei der Standardtherapie, alle initial befallenen Regionen. Damit sollte die Gesamtstrahlendosis und die Bestrahlungsfelder deutlich reduziert werden (Körholz 2015).

Die Rekrutierung in Deutschland wurde am 30.09.2020 beendet, für die ausländischen Zentren am 31.12.2020. Insgesamt konnten über 2900 Patienten eingeschlossen werden. Die Publikation dieser Ergebnisse ist noch ausstehend.

Nach Beendigung der EuroNet-PHL-C2 Studie wurde für die deutschen Patienten ein prospektives Register in Gießen für Kinder und Jugendliche mit cHL, NLPHL und rezidiviertem HL eröffnet. Ziel des Registers ist es, die translationale Forschung beim HL voranzutreiben. Es werden daher Bioproben gesammelt und an einigen Begleitforschungsprojekten untersucht. Gleichzeitig findet eine Referenzbegutachtung der Histopathologie sowie des Stagings, Therapiegruppenzuordnung und des Therapieansprechens statt.

### **1.11. Wirkmechanismus der eingesetzten Zytostatika**

Es wurde bereits bei der Entwicklung von Therapiestrategien gegen die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) beobachtet, dass Krebszellen in der Lage sind, Zytostatikaresistenzen gegen Einzelsubstanzen zu entwickeln. Deswegen wird für die Behandlung von den meisten Malignomen, auch vom HL, eine Kombinationstherapie aus verschiedenen, nicht kreuzresistenten Zytostatika benutzt, die sich in ihrer Wirkung ergänzen. Somit konnte sowohl die Remissionsrate als auch das rezidivfreie Überleben signifikant verbessert werden.

Anthrazykline, zu denen Adriamycin (A) gehört, bilden eine Gruppe der zytotoxischen Antibiotika, die über eine Einlagerung in die DNA-Doppelhelix wirken. Dadurch werden die DNA-Replikation und die Aktivität von DNA- und RNA-Polymerasen gehemmt. Eine eingeschränkte Leberfunktion führt zu einem verzögerten Abbau von Anthrazyklinen, wodurch die Toxizität erhöht wird. Kardiotoxizität (abhängig von der kumulativen Dosis), Myelosuppression, Schleimhauttoxizität, Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen zählen zu den unerwünschten Nebenwirkungen (Hitawala et al. 2021).

Alkylanzien, unter anderem Cyclophosphamid (C), Procarbazin (P) und Dacarbazin (D), wirken durch die Schädigung von DNA durch kovalente Bindung an DNA. Somit wird die DNA-Replikation und -Transkription gestört. Bei der Verabreichung von Cyclophosphamid sind eine starke Hydrierung und die Gabe von Mesna wichtig, um einer hämorrhagischen Zystitis vorzubeugen. Die Dacarbazingabe ruft erhebliche emetogene Nebenwirkungen hervor. Die sekundäre akute myeloische Leukämie (AML) ist als Spätfolge der Therapie mit Alkylanzien beobachtet worden. Außerdem führt insbesondere Procarbazin aber auch Cyclophosphamid in hohen Dosen zu Störungen in der Spermatogenese beziehungsweise zu einer vorzeitigen ovariellen Insuffizienz (Meadows et al. 1989).

Etoposid (E), das zu den Epipodophyllotoxinen gehört, hemmt die Topoisomerase II, das zu Strangbrüchen in der DNA führt. Topoisomerasen sind für die Transkription, Reparatur und Replikation der DNA zuständig. Etoposid kann mit relativ kurzer Latenzzeit eine AML als Sekundärmalignom auslösen. Bekannte Nebenwirkungen der Therapie sind Myelosuppression, periphere Neuropathie, Mukositis mit Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, Erhöhung der Leberenzyme und Überempfindlichkeitsreaktionen (Winick et al. 1993).

Vincristin (O) gehört zu der Gruppe der Vinkaalkaloide und wird breit in der onkologischen Therapie eingesetzt. Es hemmt die intrazelluläre Bindung an Tubulin, folge dessen wird das mikrotubuläre System der Zelle gestört und die Mitose gehemmt. Somit wird die Aufrechterhaltung der Zellstruktur und der Stofftransport beeinträchtigt. Die wichtigste Nebenwirkung des Vincristins ist die Neurotoxizität.

Glucocorticoide, wie Prednison (P), induzieren die Apoptose in malignen Zellen des lymphatischen Systems und führen somit zum Zelltod. Es gibt zahlreiche Nebenwirkungen, die jedes Organsystem des Körpers betreffen können. Dazu zählen Gewichtszunahme aufgrund des verstärkten Appetits und der Ödemneigung, diabetische Stoffwechsellage, gastrointestinale Beschwerden, Stimmungsschwankungen, Muskelschwäche, arterielle Hypertonie und Wundheilungsstörungen. Knochennekrosen sind eine der wichtigsten Spätfolgen der Therapie (Rössig, Langebrake, and Burdach 2017).

#### **1.12. Therapiebedingte Nebenwirkungen und Spätfolgen**

Die akuten Nebenwirkungen einer Krebsbehandlung sind allgemein bekannt und individuell unterschiedlich stark ausgeprägt. Übelkeit und Erbrechen können mit Antiemetika abgeschwächt werden. Ein eintretender Haarverlust bildet sich meistens nach Therapieende zurück. Die myelotoxische Therapie führt zu Veränderungen des Blutbildes. Während der Behandlung ist oft eine Leukozytopenie sichtbar, eine Antibiotika-Prophylaxe ist in solchen Fällen zu erwägen. Die Gaben von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) können die Dauer einer Leukozytopenie und somit die Zeit einer erhöhten Infektionsgefahr verkürzen. Ebenso kann es zu Anämie mit allgemeiner Schwäche sowie Thrombozytopenie mit Blutungsgefahr kommen. Allerdings sind Transfusionen von Blutprodukten in der HL-Therapie nur selten notwendig. Ein neuer Chemotherapiezyklus kann erst nach ausreichender Erholung der Knochenmarksfunktion starten. Bereits vor Beginn der Therapie berichten viele Patienten, vor allem in fortgeschrittenen Stadien, über Einschränkungen der Lebensqualität, wie körperliche, emotionale und geistige Erschöpfung. Es gibt viele mögliche Ursachen für Fatigue, wie die Erkrankung selbst, Schlafstörungen, existentielle Ängste und sozialer Rückzug. Häufig lässt sich Fatigue durch körperliche und soziale Aktivität reduzieren, manchmal müssen aber die Maßnahmen durch spezialistische Hilfe intensiviert werden. Ausgeprägte Fatigue und stärkere Einschränkungen der

Lebensqualität sind spätestens zwei Jahre nach Therapieende nicht mehr die Regel, betreffen jedoch immer noch ca. 20-30% der Patienten (Engert 2020; Cheson et al. 2014).

Die Langzeitfolgen der Chemotherapie stellen oft schwerwiegende Komplikationen im mittleren Lebensalter der vom HL geheilten jungen Menschen dar. Die schon erwähnte Gonadotoxizität, wie Infertilität bei Männern und die vorzeitige Menopause bei Frauen, insbesondere nach Behandlung mit Procarbazin, gehört zu den wichtigsten davon. Eine schwedische Studie untersuchte die Geburtenrate von 449 Frauen mit einem HL, die mit ABVD oder BEACOPP behandelt wurden. Die Ergebnisse wurden mit 2200 gesunden Frauen verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Ergebnisse drei Jahre nach Beendigung der Therapie nicht von der Kontrollgruppe unterscheiden. Lediglich zeigten Patientinnen, die mit sechs bis acht Zyklen BEACOPP sowie die mit sechs Zyklen ABVD oder BEACOPP und Bestrahlung in den ersten drei Jahren nach Therapieende eine niedrigere Geburtenrate (Weibull et al. 2018). Das vorzeitige Einsetzen von Menopause ist bei Frauen nach einer Lymphomtherapie beschrieben, deswegen sollte gegebenenfalls ein Mangel an Östrogenen ausgeglichen werden, um unter anderem einer frühzeitigen Osteoporose vorzubeugen. Bei Männern hängt die Zeugungsfähigkeit von der Dosierung und den eingesetzten Medikamenten ab. Durch die Eliminierung von Procarbazin in den pädiatrischen Studien wurde das Azoospermierisiko deutlich reduziert. Allerdings sollte bei einem bestehenden Kinderwunsch die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Spermien und Ovarialgewebe in Betracht gezogen werden. Es gibt keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Missbildungen des Kindes nach einer chemo- oder strahlentherapeutischen Behandlung bei den Eltern (Kreuser et al. 1987; Viviani et al. 1985).

Kardiale Schäden einer Chemotherapie, vor allem durch Anthrazykline und mediastinale Strahlentherapie, sind meistens dosisabhängig und werden zusätzlich durch individuelle Risikofaktoren beeinflusst. Das weibliche Geschlecht zeigte sich in einer Analyse aus Boston zusätzlich als ein Risikofaktor. Es kann zu einer Einschränkung der Pumpfunktion, Herzrhythmusstörungen, Myo- und Perikarditis oder koronaren Herzerkrankungen kommen. Kardiale Erkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen bei Langzeitüberlebenden eines HLs, das Risiko bleibt noch fünfundzwanzig Jahre nach Behandlung erhöht. Deswegen werden regelmäßige Kontrollen mittels Echokardiographie und EKG empfohlen (Lipshultz et al. 1995; Hancock, Donaldson, and Hoppe 1993).

Am Lungengewebe kann es zu Entzündungen oder Veränderungen kommen, die zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion führen können. Die Lungenfibrose und die Strahlenpneumonitis können eine Folge der mediastinalen Bestrahlung oder der Behandlung mit Bleomycin sein. Aufgrund der geschilderten möglichen Nebenwirkungen sollten sowohl zu Beginn wie auch nach Abschluss der Therapie Untersuchungen von der Lunge durchgeführt werden (Metzger and Hudson 2009).

Außerdem klagen die Patienten oft über eine periphere Polyneuropathie. Vor allem durch Vincristin kann es zu neurologischen Störungen (Kribbeln, Taubheitsgefühl, Schmerzen) an den Händen und Füßen kommen. Die Beschwerden bilden sich meistens nach Beendigung der Chemotherapie zurück.

Nach Bestrahlung in der Halsregion kann es häufig zu Störungen der Schilddrüsenfunktion kommen (Dörffel et al. 2015). In den meisten Fällen zeigt sich eine Hypothyreose. Symptome wie allgemeine Schwäche, Müdigkeit und Gewichtszunahme können durch Einnahme von Schilddrüsenhormonen behandelt werden. Es wurde eine direkte lineare Abhängigkeit der Schilddrüsenkarzinomrate von der Strahlendosis bis zu einer Dosis von etwa 20 Gy beschrieben. Eine abnehmende Inzidenz wurde bei höheren Dosen beobachtet und auf einen zelltötenden Effekt zurückgeführt. Dieselben Autoren beobachteten, dass Schilddrüsenkarzinome häufiger als Sekundärmalignome bei Frauen als bei Männern auftreten, und dass ihre Inzidenz mit zunehmendem Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung signifikant abnimmt. Bei Auftreten von jeglichen Beschwerden sollte immer ein Malignom ausgeschlossen werden.

Zusammen mit der Strahlentherapie beeinflusst die Chemotherapie auch das Risiko, eine Zweitkrebserkrankung zu entwickeln. Die Rate an hämatologischen Sekundärmalignomen ist nach der Behandlung vom HL eher gering. Demgegenüber kommen die soliden Tumore als Sekundärmalignome deutlich häufiger vor, unter anderem Mamma-Ca oder Schilddrüsenkarzinome. Das Risiko für Brustkrebs ist bei Frauen nach einer HL-Therapie um ca. 50-fach erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung. Vor allem sind junge Frauen im Alter zwischen neun und sechzehn Jahren, das heißt während der Entwicklung der Brustknospen, mit einer supradiaphragmatischen Strahlentherapie besonders anfällig für Strahlenexposition (Bhatia et al. 2003; Schellong et al. 2014).

Die Behandlung mit Alkylanzien ist der wichtigste Risikofaktor für die AML und das MDS. Die Erkrankungen sind mit einer Inzidenz zwischen 0,5% - 2% selten und treten meistens (zu 80%) in den ersten fünf Jahren nach Ende der Therapie des HLs auf. Die Prognose ist schlecht und konnte bisher auch nicht mittels allogener Stammzelltransplantation verbessert werden. Das junge Alter ist in diesem Fall ein prognostisch günstiger Faktor. Patienten, die jünger als 35 Jahre sind, zeigen deutlich bessere Therapieergebnisse.

### **1.13. Ziele der Studie/der Dissertation**

Ziel meiner Dissertation war die Langzeitbeobachtung der Patientenkohorte der HD 2002 Studie. Mit meiner Arbeit möchte ich über das Gesamtüberleben, das Auftreten von Rezidiven sowie Zweitmalignomen berichten. Außerdem stelle ich die in einer Langzeitbeobachtung zum Teil durch die Patienten berichteten Spätfolgen vor. Aus dieser Erhebung wird die überaus wichtige Bedeutung der Nachbeobachtung nach einer Chemo- und Radiotherapie verdeutlicht. Die frühe Erkennung ist nicht nur wichtig für die Diagnostik und Behandlung der ehemaligen HL-Patienten, sondern auch für die Planung und das Design der kommenden Studiengenerationen, die zum Ziel haben sollten, die Spätfolgen durch Anpassung der Therapie immer weiter zu verringern, ohne die hervorragenden Heilungsraten zu vermindern.

## **2. Patienten und Methoden**

Die GPOH-HD 2002-Studie wurde von 2002 bis 2005 durchgeführt. Es wurden 573 Kinder und Jugendliche aus Deutschland, Österreich, der Schweiz, Schweden, Norwegen und den Niederlanden mit neu diagnostiziertem cHL im Alter bis 18 Jahren eingeschlossen.

Deutsche Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, wurden 2018 vom Deutschen Kinderkrebsregister gebeten, an der Spätfolgen-Studie teilzunehmen. Die Nachbeobachtungsdaten, das heißt Zeitpunkt und Grund des Todes, Datum des Auftretens eines Rezidivs oder eines zweiten Malignoms sowie behandlungsbedingte Spätfolgen, wurden über das Kinderkrebsregister erfragt sowie vom Juni 2016 bis September 2019 durch den Versand von Fragebögen oder durch Telefoninterviews erhoben. Ebenso wurden die Daten aus den zugeschickten Arztberichten entnommen. Die schriftliche Einverständniserklärung für die ursprüngliche Studie sah eine Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren nach Behandlungsende vor. Ausländische Patienten wurden nur eingeschlossen, wenn eine Einwilligung gemäß ihren nationalen Richtlinien vorlag. Alle Patienten, die nicht bereits verstorben waren oder bei denen ein „Lost to Follow-up“ vorlag, wurden angeschrieben. Insgesamt konnten Daten von 288 Patienten, das heißt 50% der Initialkohorte, erfasst werden. Die Datenbank wurde Ende September 2019 geschlossen. Die demographischen Daten zur Ersterkrankung, die Therapiegruppenzuordnung und Behandlungsdaten entstammten der Datenbank der GPOH-HD-2002 Studie (Mauz-Körholz et al. 2010).

Die Ergebnisse wurden mit Hilfe von LIFETEST-Verfahren des Programms SAS/STAT® 13.1 in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Das Gesamtüberleben ist die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Tod. Das PFS bezeichnet die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Fortschreiten bzw. Rückfall der Erkrankung oder zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Das EFS wurde als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zu einem Ereignis wie Fortschreiten oder Rückfall der Erkrankung, sekundäre Malignität oder Tod definiert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientencharakteristik

Es wurden Daten von 288 Patienten ausgewertet. In der Tabelle 1 wird die Patientencharakteristik gegenüber den ursprünglichen Daten der GPOH-HD 2002-Studie (Tabelle 2) dargestellt (Mauz-Körholz et al. 2010).

Charakteristikum	Anzahl der Patienten (%)
Patienten insgesamt	n=288
Weibliche Patientinnen	123 (42,7)
Männliche Patienten	165 (57,3)
Alter bei Diagnosestellung	
< 13 Jahre	63 (21,9)
≥ 13 Jahre	225 (78,1)
Stadium	
St. I	6 (2,1)
St. II	159 (55,2)
St. III	54 (18,8)
St. IV	69 (23,9)
B-Symptome	
„A“ = nein	185 (64,2)
„B“ = ja	103 (35,8)
Therapiegruppe	
TG-1	95 (33)
TG-2	74 (25,7)
TG-3	119 (41,3)
Herkunft	
Deutschland	180 (62,5)
Österreich	45 (15,6)
Schweiz	28 (9,7)
Norwegen	4 (1,4)
Niederlande	11 (3,8)
Schweden	20 (7)

Tabelle 1: Patientencharakteristik

Charakteristikum	Anzahl der Patienten (%) der GPOH-HD 2002-Studie
Patienten insgesamt	n=573
Weibliche Patientinnen	286 (49,9)
Männliche Patienten	287 (50,1)
Alter bei Diagnosestellung	
< 13 Jahre	169 (29,5)
≥ 13 Jahre	404 (70,5)
Stadium	
St. I	14 (2,4)
St. II	313 (54,6)
St. III	110 (19,2)
St. IV	136 (23,7)
B-Symptome	
„A“ = nein	355 (62)
„B“ = ja	218 (38)
Therapiegruppe	
TG-1	195 (34)
TG-2	139 (24,3)
TG-3	239 (41,7)
Herkunft	
Deutschland	463 (80,8)
Österreich	47 (8,2)
Schweiz	28 (4,9)
Norwegen	4 (0,7)
Niederlande	11 (1,9)
Schweden	20 (3,5)

Tabelle 2: Patientencharakteristik der GPOH-HD 2002-Studie (Mauz-Körholz et al. 2010)

### 3.2.Lost to Follow-up

Die Grafik stellt den Verlauf des Follow-up innerhalb von fünfzehn Jahren dar. Noch neun Jahre nach Therapieende liegt die Rückantwort bei 50%. Danach nehmen die Antworten deutlich ab, nach 13 Jahren beträgt die Rate an Antworten nur noch knapp 10%. Wie man aus Tabelle 1 und 2 entnehmen kann, konnten die Nachbeobachtungsdaten der ausländischen Patienten nahezu vollständig erhoben werden. Demgegenüber konnten nur ca. 40% der Informationen über die deutschen Patienten nachverfolgt werden.

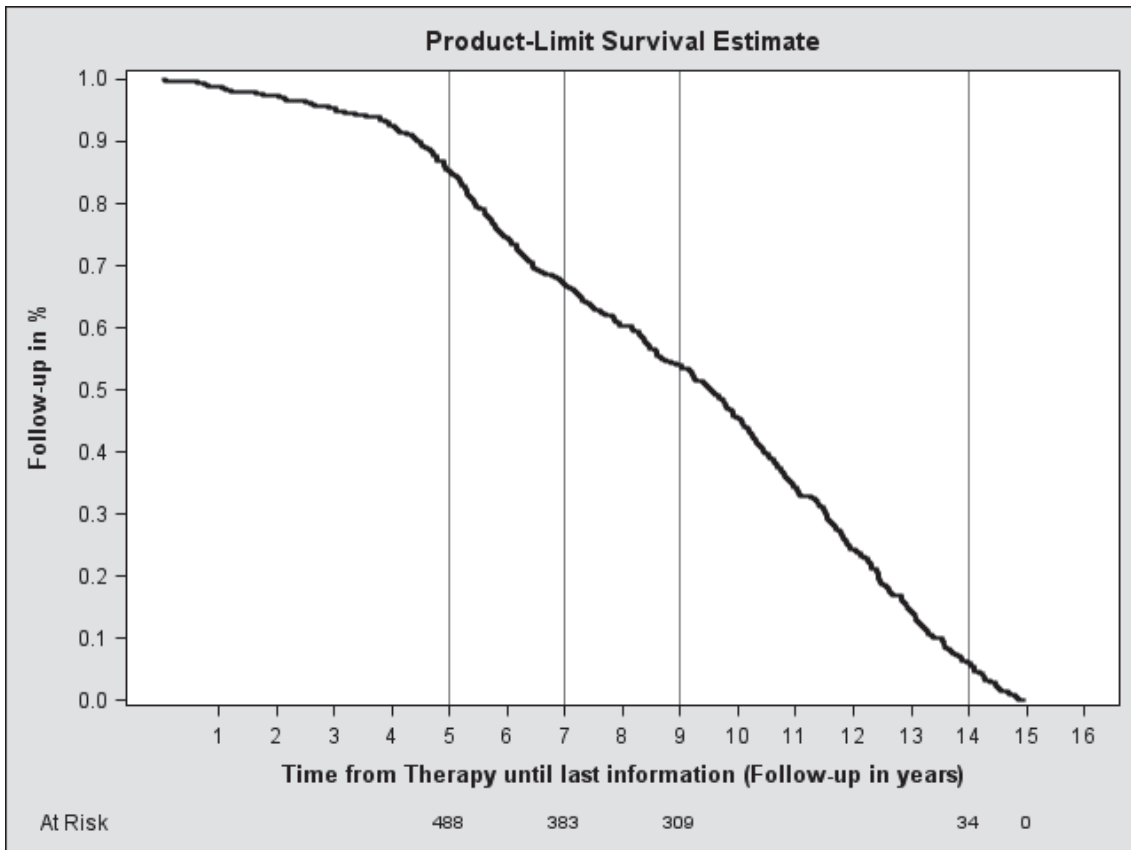


Abbildung 4: Follow-up im Verlauf der Zeit nach Therapieende

### 3.3.Beobachtungszeit

Die mittlere Beobachtungszeit betrug 12,72 (+/- 3,58) Jahre, mit einer Spanne von 0,055 bis 16,68 Jahren.

### 3.4. Ereignisse

Aus der Patientenkohorte starben drei Patienten (1%) in den ersten vier Jahren nach Erstdiagnose, ein Patient durch Suizid, ein Patient aufgrund von EBV-Reaktivierung und ein Patient an einer Hirnblutung nach einer Sinusvenenthrombose. Danach wurden keine Todesfälle mehr dokumentiert. 285 Patienten (99%) haben bis September 2019 überlebt.

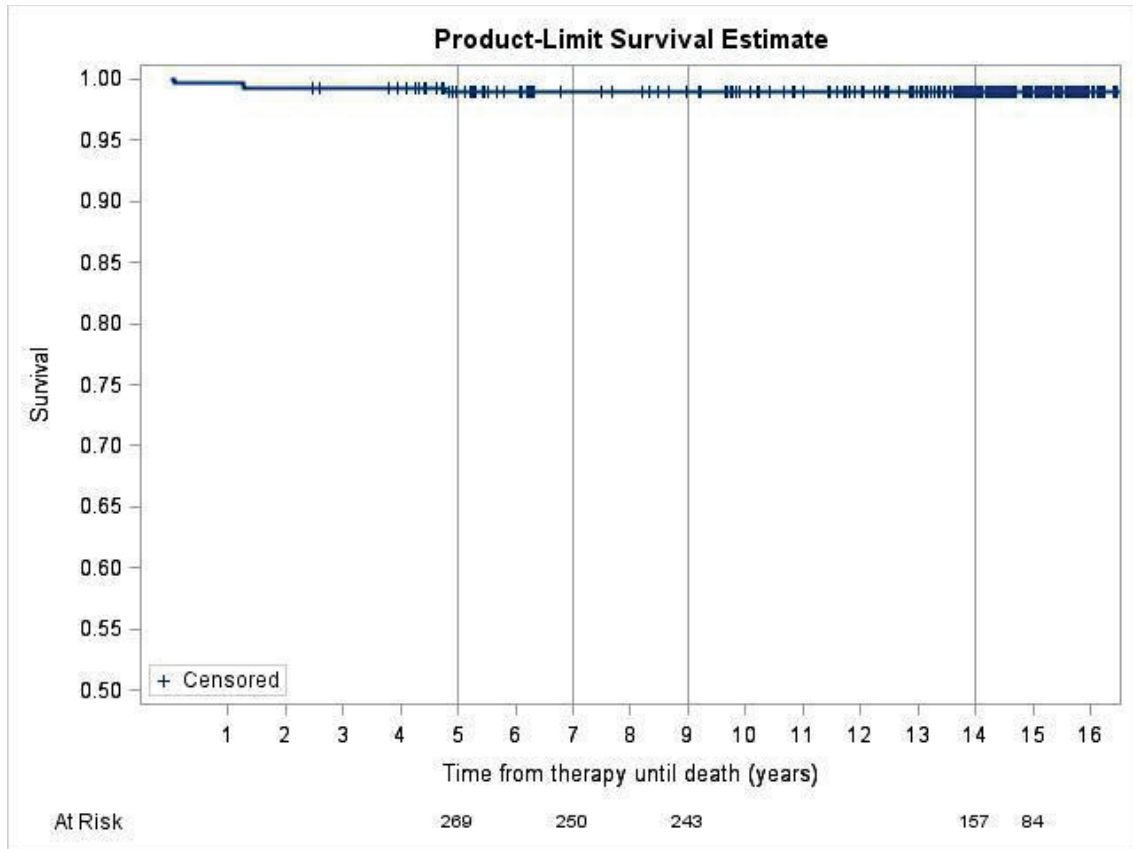


Abbildung 5: Gesamtüberleben der Patientenkohorte nach Kaplan-Meier

Bis September 2019 zeigte sich bei 27 Patienten (9,4%) ein Rezidiv der Erkrankung. Davon erlitten 14 Patienten ein Frührezidiv (unter einem Jahr nach Therapieende) und 13 Patienten ein Spätrezidiv (über einem Jahr nach Therapieende). Die meisten Ereignisse traten in den ersten vier Jahren nach Therapieende auf. 261 Patienten (90,6%) blieben rezidivfrei.

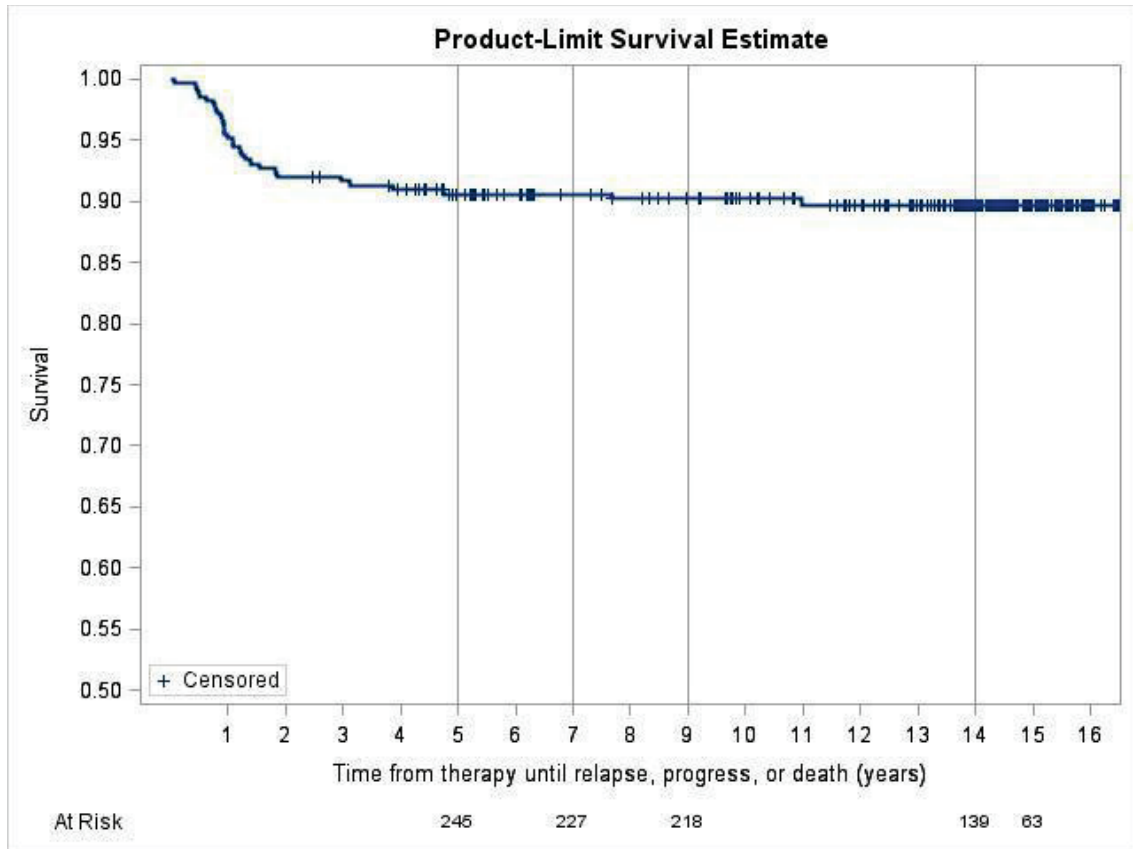


Abbildung 6: PFS der gesamten Patientenkohorte

16 Sekundärmalignome (5,6%) – sechs Schilddrüsenkarzinome, ein peritoneales Mesotheliom, ein EBV-assoziiertes Grauzonen-Lymphom, ein Nasopharynxkarzinom, ein Ovarialteratom, ein kolorektales Karzinom, ein Basaliom und vier nicht näher bezeichnete Karzinome - wurden in dieser Beobachtungskohorte bis Schließung der Datenbank berichtet. Alle Sekundärmalignome konnten bis dato, d.h. bis September 2019, geheilt werden. Allerdings wurde in der Publikation im August 2010 von einem Todesfall aufgrund eines Sekundärmalignoms berichtet (Mauz-Körholz et al. 2010). Die Anzahl der EFS-Ereignisse nimmt mit längerer Beobachtungszeit erwartungsgemäß zu. 247 (85,8%) Patienten sind nach der Behandlung ereignisfrei.

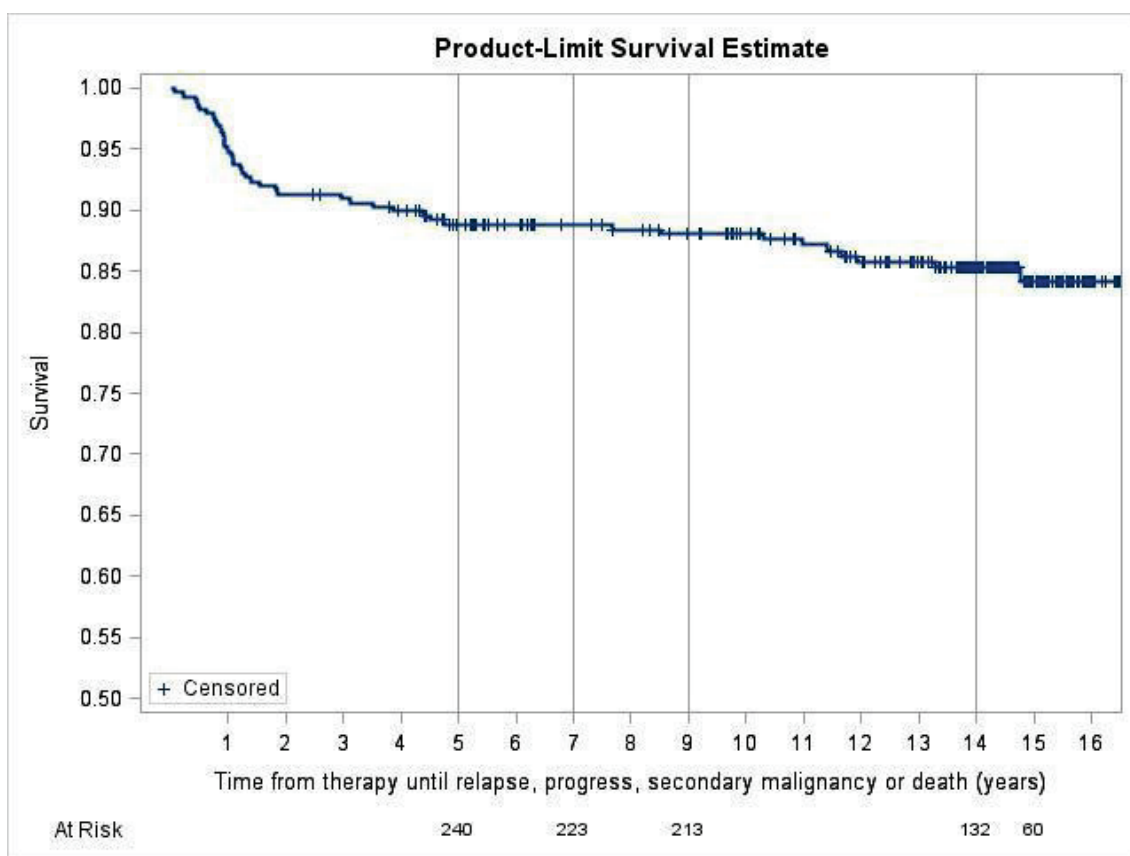


Abbildung 7: EFS der gesamten Patientenkohorte

Unten aufgezählt, die in der Erhebung gemeldeten Spätfolgen der Therapie. In Klammer n=Anzahl der Fälle.

- Endokrin: Hypothyreose (44), Morbus Basedow (4), Autoimmunthyreoiditis (4), Struma nodosa (3), Schilddrüsenadenom (4), multiple fokale Schilddrüsenläsionen (2), papilläres Schilddrüsenkarzinom (2), Azoospermie (4), hypergonadotroper Hypogonadismus (6), prämatüre Menopause (6), sekundäre Amenorrhoe (1), Ovarialinsuffizienz (4), Adipositas (5)
- Herz-Kreislauf-System: Kardiomyopathie (4), AV-Block III° (1), valvuläre Pulmonalstenose (1), Mitralklappeninsuffizienz (1), chronischer Perikarderguss (1), arterielle Hypertonie (1)
- Atmungssystem: reduzierte Lungenfunktion (2)
- Nervensystem: periphere Neuropathie (4)
- Muskuloskelettales System: Osteonekrosen (2), Osteomyelitis (1), Osteoporose (1)
- Blutsystem: Anämie (1), sekundäres Antikörpermangelsyndrom (1), funktionelle Asplenie (4)
- Psyche: chronische Fatigue (5) und Depression (1)

### 3.5. Ergebnisse bezogen auf die Therapiegruppe

Bezogen auf die Therapiegruppe starb ein Patient aus der TG-1 (1% aller Patienten in der TG) und zwei Patienten aus der TG-3 (1,7%).

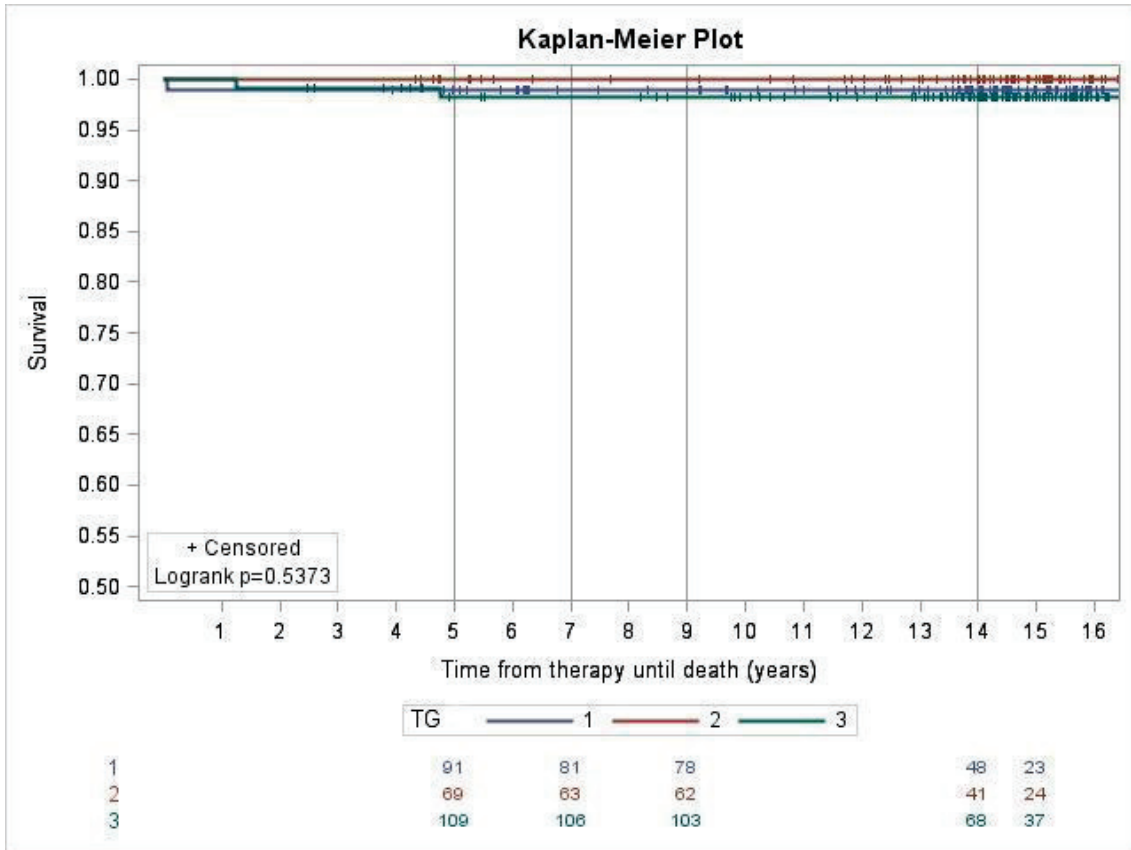


Abbildung 8: Gesamtüberleben im Kaplan-Meier-Plot bezogen auf die Therapiegruppe

Die Zahl der PFS-Ereignisse betrug 29, 14 in der TG-1 (14,7%), fünf in der TG-2 (6,8%) und 10 in der TG-3 (8,4%).

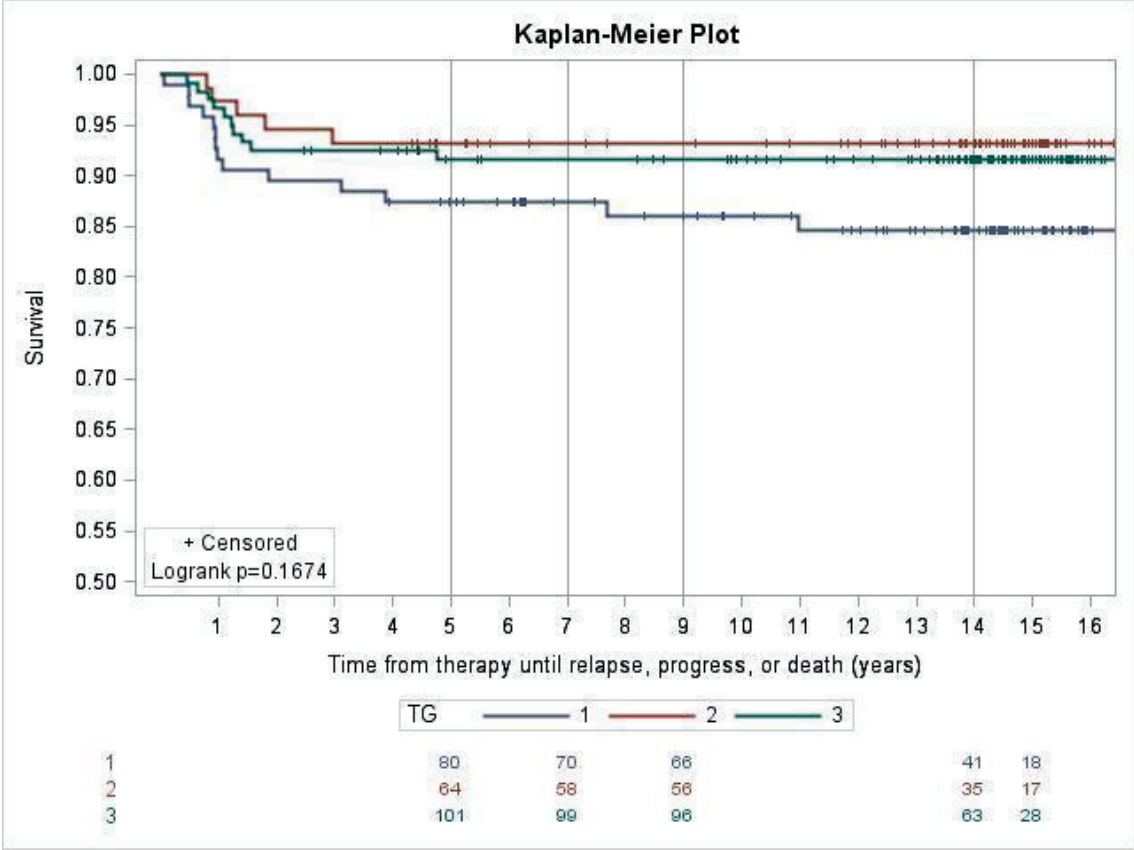


Abbildung 9: PFS bezogen auf die Therapiegruppe

Die Zahl der EFS-Ereignisse betrug 41, wobei 17 in der TG-1 (17,9%), 11 in der TG-2 (14,9%) und 13 in der TG-3 (11%) auftraten.

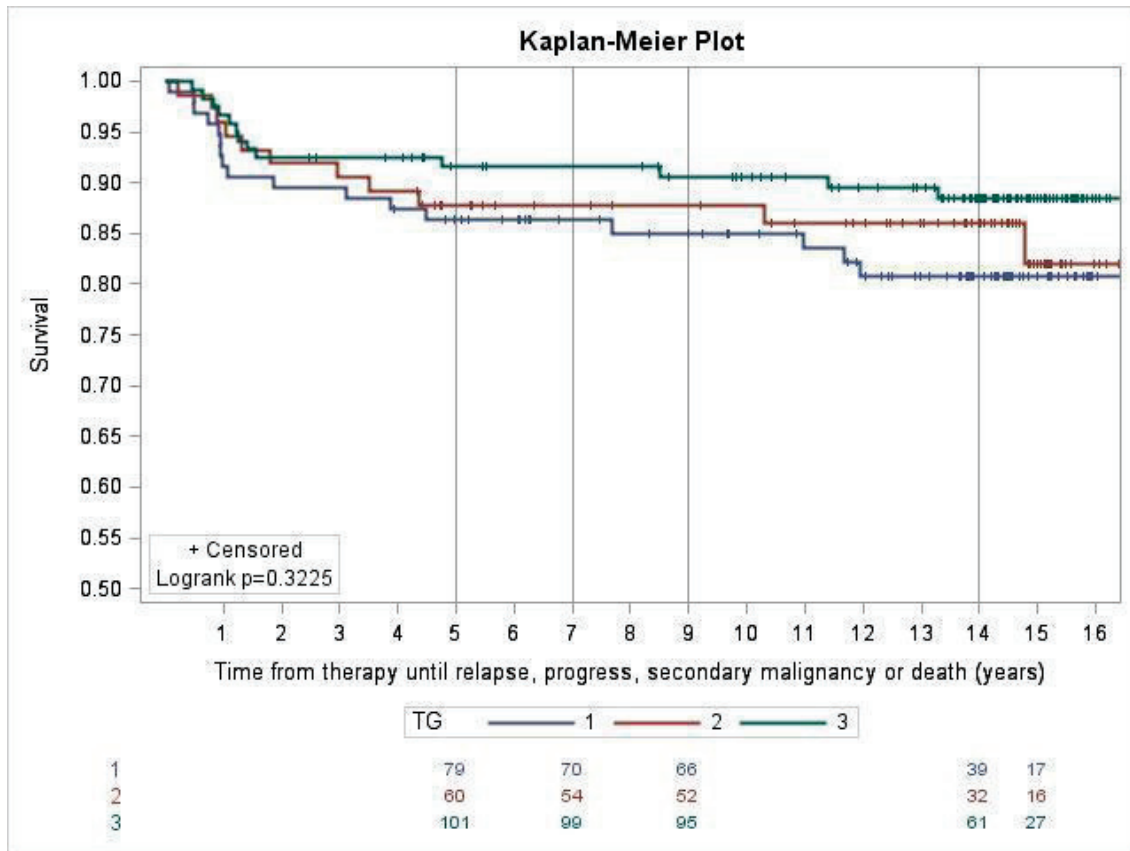


Abbildung 10: EFS bezogen auf die Therapiegruppe

Es konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (99% in der TG-1, 100% in der TG-2 und 98,3% in der TG-3;  $p=0,537$ ), bei den PFS- (85,3%, 93,2% und 91,6%;  $p=0,167$ ) und den EFS-Ereignissen (82,1%, 85,1% und 89,1%;  $p=0,323$ ) in Bezug auf die TG festgestellt werden.

### 3.6.EFS-Ergebnisse in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht

Bezogen auf das Alter zeigten sich in der Gruppe < 13 Jahre sechs EFS-Ereignisse (9,5% aller Patienten in der Gruppe) und bei > 13-jährigen Patienten 35 EFS-Ereignisse (15,6%).

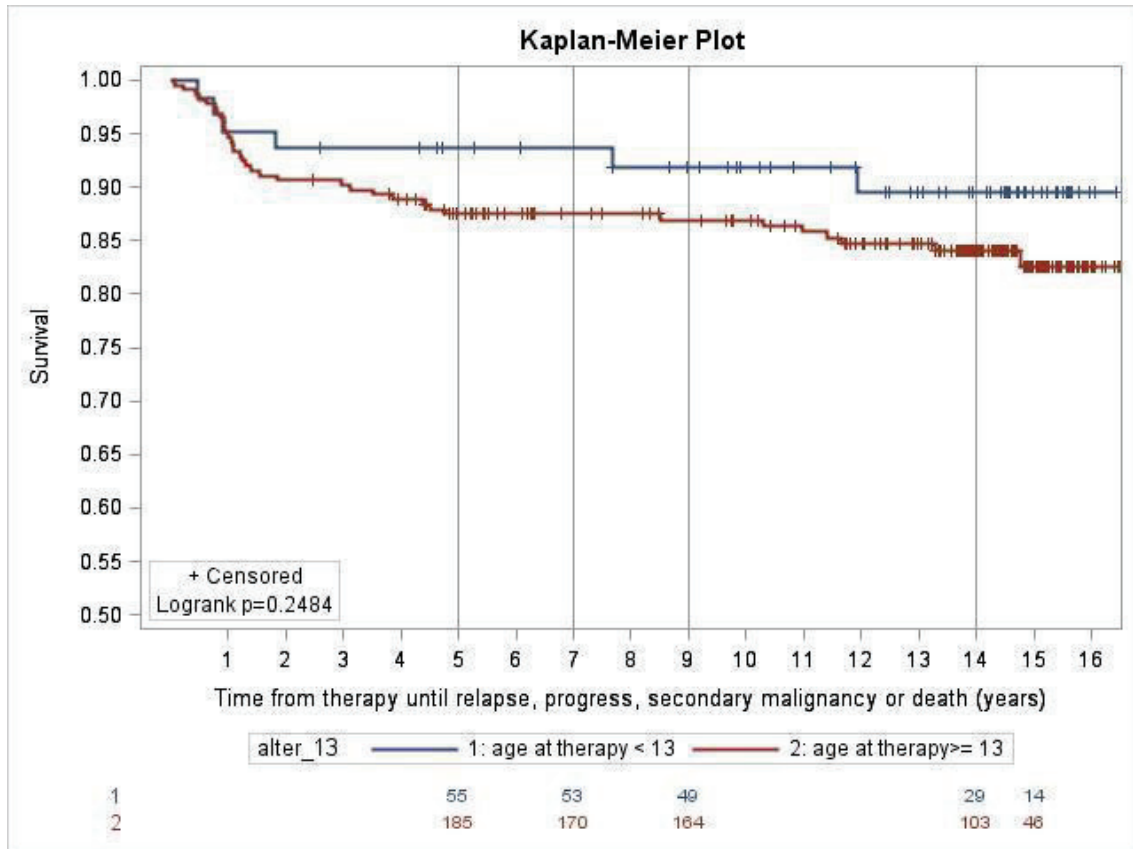


Abbildung 11: EFS nach Kaplan-Meier bezogen auf das Alter bis 13 Jahre oder älter

Die EFS-Ereignisse in Abhängigkeit vom Geschlecht. Bei Frauen wurden 16 EFS-Ereignisse beobachtet (13% aller Frauen). Bei Männern wurden 25 EFS-Ereignisse berichtet (15,2% aller Männer).

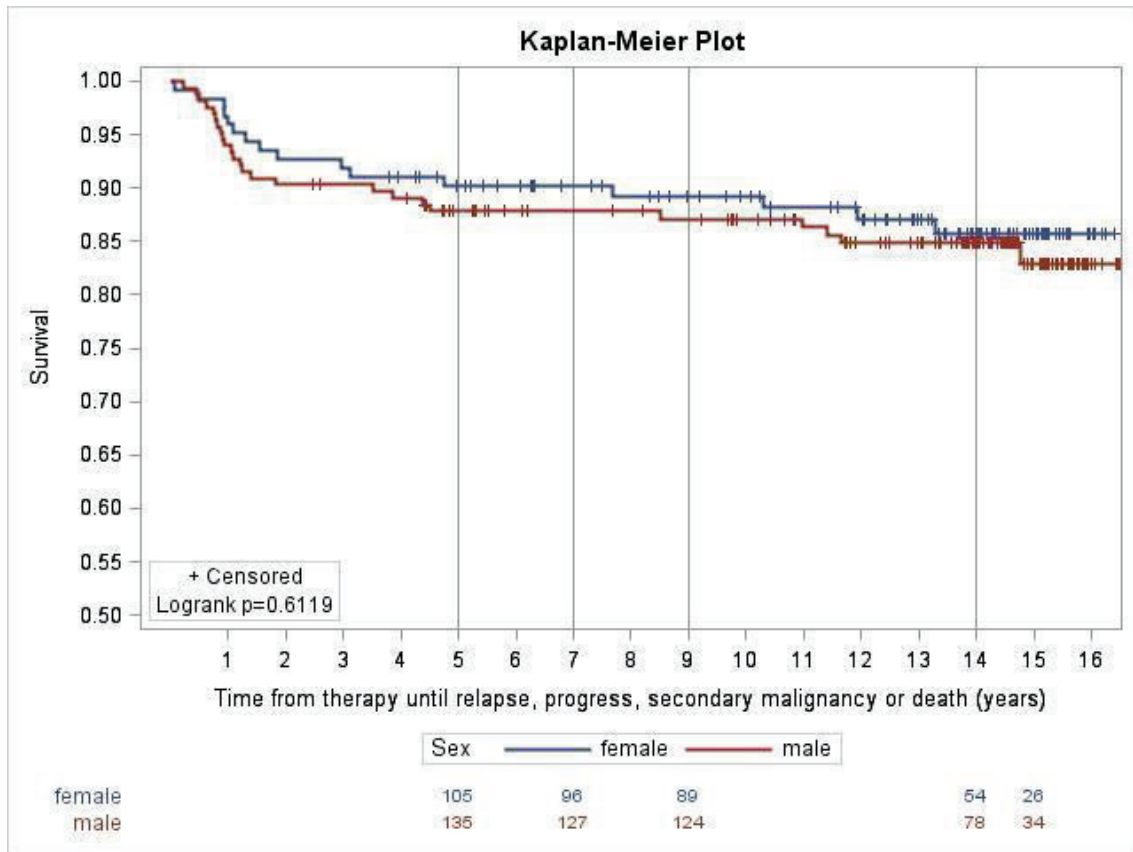


Abbildung 12: EFS nach Kaplan-Meier bezogen auf das Geschlecht

Somit hatte das Alter (90,5% für <13 Jahre und 84,4% für >13 Jahre; p=0,248) und das Geschlecht (87% bei Frauen und 84,9% bei Männern; p=0,612) keinen signifikanten Einfluss auf das EFS.

### **3.7. Ergebnisse der HD2002-Studie nach fünf Jahren**

In der Publikation vom August 2010 wurden die Ergebnisse der HD2002-Studie nach fünf Jahren präsentiert. Es wurden die Daten von 573 Patienten analysiert (195 aus der TG-1, 139 aus der TG-2 und 239 aus der TG-3). Die mediane Beobachtungszeit betrug 58,6 Monate. 15 Patienten starben, bei 11 Patienten traten Sekundärmalignome auf. Die mediane Latenzzeit für ein zweites Malignom betrug 48,1 Monate (Spanne von 2,7 bis 63,3 Monaten). Das Gesamtüberleben betrug  $97,4\% \pm 0,7\%$  und unterscheidet sich nicht signifikant in der Abhängigkeit von der Therapiegruppe. Das PFS betrug  $90,7\% \pm 1,2\%$  mit 53 Ereignissen. Insgesamt wurden 62 EFS-Ereignisse berichtet, die meisten in der TG-3, das EFS betrug  $89\% \pm 1,4\%$ . Das EFS der Patienten in der TG-1 ohne Bestrahlung ( $93,2\% \pm 3,3\%$ ) war ähnlich wie bei den bestrahlten Patienten ( $91,7\% \pm 2,5\%$ ) und bestätigte die Ergebnisse der früheren GPOH-HD-95-Studie (Mauz-Körholz et al. 2010).

#### **4. Diskussion**

Das Langzeitüberleben von Patienten mit HL im Rahmen der GPOH-HD 2002-Studie ist ausgezeichnet. In der Analyse wurden die Nachbeobachtungsdaten von 288 Patienten erfasst, das sind 50,3% der Initial-Kohorte von 573 Patienten. Die drei berichteten Todesfälle ereigneten sich in den ersten vier Jahren nach Therapieende. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, bei den PFS- und den EFS-Ereignissen in Bezug auf die TG festgestellt werden. Auch das Alter und das Geschlecht hatten keinen signifikanten Einfluss auf das EFS. Bei 5,6% der Patienten wurden Zweitmalignome diagnostiziert, deren Zahl mit längerer Beobachtungszeit zunimmt. Bei einer mittleren Beobachtungszeit von 12,7 Jahren zeigten 85,8% der Patienten nach der Therapie ein ereignisfreies Überleben.

Nach fünf Jahren wurden insgesamt 62 EFS-Ereignisse berichtet, die meisten in der TG-3, das EFS betrug  $89\% \pm 1,4\%$  (Mauz-Körholz et al. 2010).

Die beiden Auswertungen zeigen, dass die Ergebnisse der HD2002-Studie auch mit zunehmender Beobachtungszeit exzellent bleiben, die EFS nimmt nur wenig ab. Die Rezidive der Erkrankung traten insbesondere in den ersten vier Jahren nach der Behandlung auf. Dagegen nimmt die Anzahl der Sekundärmalignome und Therapiespätfolgen erwartungsgemäß mit der Zeit zu.

Auch die Publikation von (Bhatia et al. 2003) zeigt, dass mit längerer Nachbeobachtungszeit die Zweitmalignome zunehmend berichtet werden. Sie präsentieren die Häufigkeit des Auftretens von Sekundärmalignomen von 1380 Patienten im Alter von 16 Jahren oder jünger mit HL, die zwischen 1955 und 1986 behandelt wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 17 Jahre. Es wurden insgesamt 212 Sekundärmalignome berichtet, am häufigsten Leukämien, NHL sowie Brust-, Schilddrüsen-, Knochen-, Dickdarm-, Magen- und Lungenkarzinome. Die Kohorte zeigte ein 18,5-fach erhöhtes Risiko, eine zweite bösartige Erkrankung zu entwickeln im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Das Risiko für ein Zweitmalignom lag zwischen 10,6% (nach 20 Jahren) und 26,3% (nach 30 Jahren). Risikofaktoren waren vor allem ein junges Alter und eine Strahlentherapie.

Eine Studie in Dänemark, die Patientendaten nach der HL-Therapie nachuntersuchte, zeigte ebenfalls, dass die meisten Rezidive der Erkrankung in den ersten Jahren der Follow-up auftreten. Von allen Rückfällen traten 78,2% weniger als fünf Jahre nach der

Erstdiagnose und 21,8% fünf Jahre oder später auf. Die mediane Nachbeobachtungszeit der gesamten Kohorte betrug 9,4 Jahre (Bereich 0,3–25,5 Jahre) (Andersen et al. 2022).

Somit wird die Wichtigkeit einer Langzeitbeobachtung deutlich, im Idealfall für mindestens 20 Jahre nach Beendigung der Therapie, insbesondere in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen, um die noch viele Jahre nach der Genesung auftretenden Spätfolgen zu erkennen und entsprechend behandeln zu können.

Die häufigste Sekundärneoplasie bei Frauen nach HL-Therapie mit Bestrahlung im Brustbereich ist das Mammakarzinom. Die Ergebnisse der Arbeit von Schellong dokumentierten einen deutlichen Anstieg der Inzidenz von Brustkrebs im frühen Erwachsenenalter bei den Patientinnen, die eine Bestrahlungstherapie in der Pubertät erhielten (Schellong et al. 2014). Der größte Risikofaktor ist die Radiotherapie, das individuelle Risiko hängt vom Alter bei der Bestrahlung sowie Bestrahlungsdosis und -volumen ab. Insbesondere für Patientinnen, die zum Diagnosezeitpunkt in der Pubertät waren, erhöht sich das Brustkrebsrisiko im Vergleich zur altersgleichen Allgemeinbevölkerung und scheint ähnlich hoch zu sein wie für Trägerinnen von Keimbahnmutationen in den Hochrisikogenen für Brustkrebs. Deswegen wird insbesondere für Frauen mit der Diagnose eines HLs vor dem Alter von 30 Jahren die Teilnahme an intensivierten Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchungen angeboten. Jedoch zeigt eine aktuelle Publikation mit einer langen Nachbeobachtungszeit von 21,6 Jahren, dass Anthrazykline, insbesondere kumulative Doxorubin-Dosis von >200 mg/m<sup>2</sup>, ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für Mammakarzinom mit sich bringen. Die kumulative 30-Jahre Inzidenz betrug 20,8%, unabhängig von der Radiotherapie. Auch eine Dosis-Risiko-Erhöhung wurde nachgewiesen (Neppelenbroek et al. 2024).

Das kolorektale Karzinom kann bei Patienten, die aufgrund eines HLs behandelt wurden, schon 10-15 Jahre früher wie bei der Normalbevölkerung auftreten (Engert 2020; Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, und AWMF 2022).

Sekundärmalignome sind die schwerwiegendsten Spätfolgen der Therapie. Eine lebenslange allgemeine Krebsvorsorge ist bei den Patienten sehr wichtig, um die AML, die myelodysplastischen Syndrome (MDS), das NHL und solide Tumore wie das Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom, das Schilddrüsenkarzinom und das Kolonkarzinom frühzeitig zu erkennen. Zusätzlich ist der Verzicht aufs Rauchen sehr wichtig (Milano et al. 2010). Die Rate an Sekundärmalignomen ist bei alleiniger

Chemotherapie geringer als bei einer Chemotherapie mit konsolidierender Bestrahlung (8-Jahres-Follow-up Rate 4% vs. 8 %).

Viele Studien zeigen übereinstimmend, dass Kinder und Jugendliche, die einen Rückfall des HLs nach der Erstbehandlung erleiden, ein signifikant höheres Risiko für eine zweite Krebserkrankung haben als diejenigen, die kein Rezidiv erleiden. Diese Patienten erhalten eine zusätzliche Strahlentherapie und intensive Chemotherapie, was wahrscheinlich für den Unterschied im Risiko verantwortlich ist (Wolden et al. 1998).

Obwohl das Risiko für sekundäre Leukämien sehr niedrig ist, steigt das Risiko für solide Sekundärmalignome im Verlauf der Nachbeobachtung stark an (Dörffel et al. 2015). Der wichtigste Risikofaktor für solide Sekundärmalignome ist die RT. Die Zweitmalignome beginnen oft etwa 15 Jahre nach der HL-Behandlung hauptsächlich in oder der Nähe der Bestrahlungsfelder. Daher wird seit 1982 die RT-Dosis ständig reduziert und beträgt aktuell nur noch 19,8 Gy. Ebenso wurde sukzessive die Größe der Bestrahlungsfelder reduziert. Allerdings zeigt eine Publikation, dass ein Verzicht auf die Radiotherapie, auch bei Patienten, die auf eine Chemotherapie eine vollständige Remission zeigten, zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Rückfallrate führen kann. Jedoch wurde in der Studie ein vollständiges Ansprechen als Reduktion des Tumolvolumens um 70% definiert und nicht wie in den damaligen deutschen Studien als mehr als 95% (Wolden et al. 2012). Angesichts der hohen Inzidenz von Spätfolgen ist ein verstärkter Fokus auf die von den Patienten berichteten Beschwerden (sog. patient reported outcomes-PROS) mehrere Jahre nach der Behandlung von größter Bedeutung und sollte in alle prospektiven Studien aufgenommen werden (Kelly and Friedberg 2024). Langfristige Nachbeobachtungsregister und Nachsorgekliniken sind somit dringend erforderlich, um therapiebedingte Spätfolgen strukturiert und regelmäßig abschätzen und behandeln zu können. Ziel ist es, Erkrankungs- und Therapie-induzierte Spätfolgen frühzeitig zu erkennen und die Betroffenen in Zusammenarbeit mit Experten anderer Fachrichtungen unter Berücksichtigung psychosozialer und psychosomatischer Fragestellungen zu behandeln (Wolden et al. 1998). Die Herausforderung dabei ist, dass es bisher im Gesundheitssystem keine Struktur für die spezialisierte Nach- und Vorsorge im Kindes- und Jugendalter gibt. Auch in unserer Analyse wurden die Daten durch den Versand von Nachbeobachtungsfragebögen oder durch Telefoninterviews erhoben. Die schriftliche Einverständniserklärung für die ursprüngliche Studie sah nur eine Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren nach Behandlungsende vor. Aus diesem Grund mussten die Patienten

erneut für eine Studienteilnahme zustimmen. Dabei ist es zu berücksichtigen, dass es sich hier um eine sehr mobile Gruppe handelt, bei der von häufigen Orts- und damit Arztwechsel auszugehen ist. Nach einer erfolgreichen Behandlung des HLs im Kindesalter verlieren die Patienten oft den Kontakt zu ihren Onkologen. Dadurch kommt es zu einem hohen Verlust an wichtigen Patienteninformationen. Deswegen ist es notwendig, dass alle Ärzte, die mit solchen Patienten konfrontiert werden, über deren besondere Risiken informiert sind. Lebenslange Krebsvorsorge ist essentiell für den Erhalt der Gesundheit von Überlebenden des pädiatrischen HLs (Claviez 2018; Körholz and Mauz-Körholz 2017; Wolden et al. 1998).

Insgesamt lässt sich sagen, dass HL eine der am erfolgreichsten behandelten bösartigen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter ist. Allerdings besteht für diese Patienten noch viele Jahre nach der Behandlung ein erhöhtes Risiko für ein Sekundärmalignom. In unserer Abfrage wurden von Patienten auch die oben genannten Therapiefolgen berichtet. Die Patienten klagen über Hypothyreose und andere Schilddrüsenerkrankungen, Osteonekrosen, Azoospermie, hypergonadotroper Hypogonadismus und Kardiomyopathie. Als Sekundärmalignome traten Schilddrüsenkarzinome, Mesotheliome, Grauzonen-Lymphome, Basaliome, Nasopharynx-, Ovarial- und kolorektale Karzinome auf. Es ist das höchste Bestreben der derzeitigen klinischen Forschung, die Nebenwirkungen und Spätfolgen sowie das Risiko für das Auftreten von Zweittumoren durch eine weitere Optimierung der Behandlungsmethoden zu reduzieren. Eine auf den Patienten zugeschnittene Therapie, die auf die individuelle Krankheitsausbreitung angepasst wird, ist wichtig, um einerseits eine sichere Heilungschance gewährleisten zu können und andererseits um mögliche Nebenwirkungen und Spätfolgen durch Übertherapie minimieren zu können. Durch den zentralen Reviewprozess kann eine einheitliche und qualitätsgesicherte Behandlung für alle Patienten gewährleistet werden. Ein zentraler Begutachtungsprozess wurde erstmals in der Studie DAL-HD 90 eingeführt. Die Dokumentationsformulare sowie bildgebende Untersuchungen wurden sorgfältig überprüft, um insbesondere das Ausmaß und das Stadium der Erkrankung des einzelnen Patienten zu bestimmen. Die Auswertung der Studie ergab, dass dadurch 11,7% der Patienten einer höheren TG zugeordnet wurden, während bei 1,6% die Zuordnung zu einer niedrigeren TG durch die Referenzbegutachtung erfolgte. Das Upstaging war aufgrund unerkannter extralymphatischer Befälle, wegen zusätzlich nachgewiesenen Lymphknoten-Befällen

und aufgrund klinischer Daten, die als B-Symptome nach den Kriterien der Ann-Arbor-Klassifikation eingestuft werden mussten, notwendig (Dieckmann et al. 2002). Somit zeigt sich aber, dass eine gute Referenzbegutachtung auf einer genauen Anamnese sowie klinischen Dokumentation des behandelten Zentrums basiert. Eine fehlende B-Symptomatik klassifiziert den Patienten oft zu einer niedrigeren TG, was eine weniger intensive Therapie zur Folge hat. Im Falle von undiagnostizierten Risikofaktoren könnte das eine Unterbehandlung mit sich bringen, die wiederum das PFS verkürzen könnte.

Ebenso durch die Weiterentwicklung der Diagnostik und somit die Einführung von PET-CT-Scans, die seit dem Jahr 2014 zum Standard für Staging und Beurteilung des Ansprechens beim HL geworden sind, wurde bei 10 bis 30% der Patienten eine Veränderung des initialen Stadiums beobachtet. HL-Läsionen zeigen in 97%-100% eine stark erhöhte FDG-Avidität. Im Vergleich zu konventionellen Bildgebungsverfahren (CT, MRT, Ultraschall und Knochenszintigraphie) ist FDG-PET sensitiver und spezifischer und beeinflusst das Staging von Patienten mit HL. Häufiger kommt es zu einem Upstaging als zu einem Downstaging. Die Verbesserung der Genauigkeit der Stadieneinteilung stellt sicher, dass weniger Patienten über- oder unterbehandelt werden. Das kann zur Reduktion der Spätfolgen und von Rezidiven führen. Auch die Knochenmarksbiopsien werden dank PET-CT nicht mehr zum Staging benötigt (Cerci et al. 2018; Kluge et al. 2017).

Ein weiteres Problem in der Behandlung des pädiatrischen HL ist die schlechtere Prognose bei Kindern in Abhängigkeit vom Wohnort. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Länder mit den niedrigsten Inzidenzraten die höchste Zahl von Todesfällen durch HL aufweisen, und umgekehrt sterben in Ländern mit hoher Inzidenz weniger Patienten an HL. Die Überlebensraten reichten in den Mittelmeerländern von ca. 83% bei italienischen Männern und Frauen bis zu ca. 55% bei libyschen Patienten. Verschiedene Faktoren könnten die Unterschiede zwischen den Ländern erklären, unter anderem der Grad der sozioökonomischen Entwicklung, die Exposition gegenüber Risikofaktoren, die Verfügbarkeit von Diagnoseverfahren sowie die unterschiedliche genetische Anfälligkeit für HL. Darüber hinaus trägt der Mangel an Gesundheitsressourcen entscheidend zur schlechten Prognose in den weniger entwickelten Weltregionen bei (Salati et al. 2014).

Außerdem wird Krebs im Kindesalter je nach Land erheblich unterdiagnostiziert. Mehr als 80% der Fälle von onkologischen Erkrankungen im Kindesalter treten in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen auf, in denen der Zugang zu Diagnostik und Behandlung oft unzureichend ist. Es wird geschätzt, dass 2015 weltweit 43% der Krebserkrankungen bei Kindern nicht diagnostiziert wurden, wobei sich die Zahlen von 3% in Westeuropa und Nordamerika bis zu 57% in Westafrika unterscheiden. Neben der Verbesserung der Behandlung im Kindesalter müssen auch die wirtschaftlich schwächeren Länder gestärkt werden, damit alle krebskranken Kinder genau diagnostiziert werden können und ein Zugang zu einer wirksamen Behandlung gewährleistet werden kann (Ward et al. 2019).

Aktuell können sehr viele pädiatrische Patienten mit einem HL erfolgreich behandelt werden. Das Gesamtüberleben spiegelt allerdings nicht das Risiko einer latenten Organschädigung und deren Auswirkung auf den Gesundheitszustand und die langfristige Lebensqualität der Patienten wider (Kahn et al. 2024). Die Behandlungsgeschichte des HLs zeigt die Reduktion der nebenwirkungsreichsten Behandlungsmethoden. Die dargestellten Ergebnisse zeigen allerdings, dass die Durchführung von klinischen Studien weiterhin notwendig ist, um ein Gleichgewicht zwischen der Wirksamkeit und den kurz- und langfristigen Toxizitäten gewährleisten zu können sowie um den Therapieerfolg zu maximieren. Ziel der Spätfolgenerfassung ist die Schaffung von Grundlagen für die weitere Optimierung der Therapiekonzepte und der individuellen Langzeitnachsorge (Schellong and Riepenhausen 2004). Pädiatrische HL-Studien werden durchgeführt, um hohe Überlebensraten zu erzielen und Langzeitfolgen so selten wie möglich zu machen. Jeder Patient soll nach Möglichkeit in einem Therapiezentrum für sich die optimale Therapie bekommen. Dafür ist eine Langzeitnachbeobachtung essentiell, um auch die späten Folgen der Therapie zu erfassen und so die Therapie verbessern zu können, da auch in unserer Analyse gezeigt werden konnte, dass es noch nach 15 Jahren zu neuen Ereignissen kommen kann. In der niederländischen Studie scheint der Zusammenhang von Doxorubicin mit dem Brustkrebs-Risiko nur im Intervall  $\geq 20$  Jahre nach der HL-Behandlung und nicht im Intervall fünf bis 19 Jahre nach der Behandlung vorhanden zu sein (Neppelenbroek et al. 2024). Die Patienten müssen über die Langzeitriskien und somit über die Notwendigkeit der Nachsorge aufgeklärt werden. Eine Erstellung von langfristigen Nachsorgeplänen sowie Zusammenfassung der Krankheits- und Behandlungsgeschichte wäre eine Möglichkeit zur Optimierung der Nachsorge,

insbesondere durch Hausärzte. Nach einer Lösung für Familien mit begrenzten Ressourcen in ärmeren Ländern muss gesucht werden, damit jeder Patient unabhängig von der Herkunft Zugang zu einer adäquaten Therapie bekommen kann.

## **5. Zusammenfassung deutsch**

In die GPOH-HD2002-Studie wurden zwischen 2002 und 2005 573 Kinder und Jugendliche mit neu diagnostiziertem klassischen Hodgkin-Lymphom aufgenommen. Die männlichen Patienten wurden vollständig procarbazinefrei behandelt, während die weiblichen Patienten eine Standardtherapie auf Procarbazinebasis erhielten. Die Mehrzahl der Patienten (85%) erhielt nach der Chemotherapie in ihrer Behandlungsgruppe eine Strahlentherapie auf alle initial befallenen Regionen. Ziel der aktuellen Analyse war es, über das Langzeitüberleben der Patientenkohorte zu berichten.

Die Nachbeobachtungsdaten, d. h. Zeitpunkt/Grund des Todes, Rückfall, Datum des Auftretens eines zweiten Malignoms und behandlungsbedingte Spätfolgen, wurden durch den Versand von Nachbeobachtungsfragebögen oder durch Telefoninterviews erhoben. Die schriftliche Einverständniserklärung für die ursprüngliche Studie sah eine Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren nach Behandlungsende vor.

Deutsche Patienten, die ehemals in der GPOH-HD-2002 Studie behandelt wurden, wurden 2018 vom Deutschen Kinderkrebsregister gebeten, an der Spätfolgen-Studie teilzunehmen. Ihre Nachbeobachtungsdaten wurden in die vorliegende Studie aufgenommen. Internationale Patienten wurden nur eingeschlossen, wenn eine Einwilligung gemäß ihren nationalen oder institutionellen Richtlinien vorlag. Die Datenbank wurde Ende September 2019 geschlossen.

Als Gesamtüberleben wurde die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Tod aus beliebiger Ursache gezählt, als PFS die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Fortschreiten/Rückfall der Erkrankung oder zum Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Das EFS wurde definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zu einem der folgenden Ereignisse: Fortschreiten/Rückfall der Erkrankung, sekundäre Malignität oder Tod.

Es wurden die Nachbeobachtungsdaten von 288 Patienten erfasst. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 12,72 (+/- 3,58) Jahre, mit einer Spanne von 0,055 bis 16,68 Jahren. Drei Patienten starben, einer durch Suizid, einer aufgrund einer EBV-Reaktivierung und einer an einer Hirnblutung nach einer Sinusvenenthrombose.

Die Zahl der PFS-Ereignisse betrug 29, vierzehn TG-1-, fünf TG-2- und zehn TG-3-Patienten. Die Zahl der EFS-Ereignisse betrug 41, wobei 25 Ereignisse bei männlichen

und 16 bei weiblichen Patienten auftraten. Bei 16 Patienten wurden Zweitmalignome diagnostiziert, sechs Schilddrüsenkarzinome, ein peritoneales Mesotheliom, ein EBV-assoziiertes Grauzonen-Lymphom, ein Nasopharynxkarzinom, ein Ovarialteratom, ein kolorektales Karzinom, ein Basaliom und vier nicht näher bezeichnete Karzinome.

247 Patienten sind nach der Behandlung ereignisfrei. Gemeldete Spätfolgen waren vor allem Hypothyreose und andere Schilddrüsenerkrankungen, Osteonekrosen, Azoospermie, hypergonadotroper Hypogonadismus und Kardiomyopathie.

Das Langzeitüberleben von Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Rahmen der GPOH-HD 2002-Studie ist ausgezeichnet. Die Zahl der Zweitmalignome nimmt mit längerer Beobachtungszeit zu. Langfristige Nachbeobachtungsregister und Nachsorgekliniken sind dringend erforderlich, um therapiebedingte Spätfolgen früher diagnostizieren und behandeln zu können.

## **6. Zusammenfassung englisch**

The GPOH-HD2002 trial enrolled 573 children and adolescents with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma between 2002 and 2005. Male patients were treated completely procarbazine-free, whereas female patients received standard procarbazine-based regimen. The majority of patients received involved field radiotherapy after their treatment group assigned chemotherapy. The aim of the current analysis was to report on long-term-survival of the patient cohort.

Follow-up data, i.e. time/reason of death, relapse, second malignancy dates and treatment related late effects were obtained by sending out follow up-questionnaires or by telephone interviews. Informed written consent to the original trial included 5-year follow-up time after end of treatment.

German GPOH-HD 2002 trial survivor patients were asked in 2018 by the German Childhood Cancer Registry to participate in the Late effects study. Their follow-up data was included in the present study. International patients were only included, if consent according to their national or institutional guidelines was available. The database was locked at the end of September 2019.

Overall survival counted as time from treatment start until death from any cause, PFS as time from treatment start until disease progression/relapse or death from any cause, whichever occurred first. EFS was defined as time from treatment start until one of the following events: disease progression/relapse, secondary malignancy, or death.

Follow-up data of 288 patients was collected. The median follow-up time was 12.72 (+/- 3.58) years, range 0.055 to 16.68 years. Three patients died, one from suicide, one because of EBV reactivation and one of cerebral hemorrhage after sinus venous thrombosis.

The number of PFS-events was 29, fourteen TG-1, five TG-2 and ten TG-3 patients. The number of EFS-events was 41, 25 events occurring in male and 16 in female patients. Sixteen patients were diagnosed with second malignancies, six thyroid carcinomas, one peritoneal mesothelioma, one EBV-associated gray zone lymphoma, one nasopharynx carcinoma, one ovarian teratoma, one colorectal carcinoma, one basalioma and four not otherwise specified carcinomas.

247 patients are event-free after treatment. Reported late effects were especially hypothyroidism and other thyroid diseases, osteonecrosis, azoospermia, hypergonadotropic hypogonadism and cardiomyopathy.

The long-term-survival of Hodgkin lymphoma patients within the GPOH-HD 2002 trial is excellent. The number of second malignancies rises with longer observation time. Long-term follow-up registries and follow-up clinics are urgently warranted for better estimation and subsequent treatment of therapy-associated late effects.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

ABVD	<i>Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin</i>
ALL	<i>Akute Lymphatische Leukämie</i>
AML	<i>Akute myeloische Leukämie</i>
BEACOPP	<i>Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison</i>
BSG	<i>Blutsenkungsgeschwindigkeit</i>
cHL	<i>klasisches Hodgkin-Lymphom</i>
COMP	<i>Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat, Prednison</i>
COPDAC	<i>Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Dacarbazin</i>
COPDIC	<i>Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Dacarbazin</i>
COPP	<i>Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison</i>
CR	<i>komplette Remission</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
DAL	<i>Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter</i>
DECOPDAC	<i>Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Etoposid und Doxorubicin</i>
DS	<i>Deauville Score</i>
EBV	<i>Epstein-Barr-Virus</i>
EFS	<i>event-free survival = ereignisfreies Überleben</i>
FDG-PET	<i>FluorDesoxyGlukose-Positronenemissionstomographie</i>
G-CSF	<i>Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor</i>
HL	<i>Hodgkin-Lymphom</i>
MDS	<i>myelodysplastisches Syndrom</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NHL	<i>Non-Hodgkin-Lymphom</i>
NLPHL	<i>nodulär Lymphyten-prädominantes Hodgkin Lymphom</i>
OEPA	<i>Vincristin, Etoposid, Prednison, Adriamycin</i>
OPA	<i>Vincristin, Prednison, Doxorubicin</i>
OPPA	<i>Vincristin, Procarbazin, Prednison, Adriamycin</i>
PFS	<i>progression-free survival = progressionsfreies Überleben</i>

TG  
TL

*Therapiegruppe*  
*Therapielevel*

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lymphknotenregionen (Körholz 2002)	7
Abbildung 2: Therapieübersicht Jungen (Körholz 2002)	10
Abbildung 3: Therapieübersicht Mädchen (Körholz 2002)	10
Abbildung 4: Follow-up im Verlauf der Zeit nach Therapieende	21
Abbildung 5: Gesamtüberleben der Patientenkohorte nach Kaplan-Meier	22
Abbildung 6: PFS der gesamten Patientenkohorte	23
Abbildung 7: EFS der gesamten Patientenkohorte	24
Abbildung 8: Gesamtüberleben im Kaplan-Meier-Plotbezogen auf die Therapiegruppe	26
Abbildung 9: PFS bezogen auf die Therapiegruppe	27
Abbildung 10: EFS bezogen auf die Therapiegruppe	28
Abbildung 11: EFS nach Kaplan-Meier bezogen auf das Alter bis 13 Jahre oder älter	29
Abbildung 12: EFS nach Kaplan-Meier bezogen auf das Geschlecht	30

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristik	19
Tabelle 2: Patientencharakteristik der GPOH-HD 2002-Studie (Mauz-Körholz et al. 2010)	20

## **10. Quellenverzeichnis**

Andersen, M. D., S. Hamilton-Dutoit, L. Modvig, M. Vase, I. Christiansen, J. H. Christensen, R. B. Dahl-Sørensen, D. Stoltenberg, P. Kamper, and F. d'Amore. 2022. 'Late Recurrence of Lymphoid Malignancies after Initial Treatment for Hodgkin Lymphoma – A Study from the Danish Lymphoma Registry'. *British Journal of Haematology* 198 (1): 50–61.

Bennett, M. H., K. A. MacLennan, M. J. Easterling, B. Vaughan Hudson, A. M. Jelliffe, and G. Vaughan Hudson. 1983. 'The Prognostic Significance of Cellular Subtypes in Nodular Sclerosing Hodgkin's Disease: An Analysis of 271 Non-Laparotomised Cases (BNLI Report No. 22)'. *Clinical Radiology* 34 (5): 497–501.

Bhatia, S., Y. Yasui, L. L. Robison, J. M. Birch, M. K. Bogue, L. Diller, C. DeLaat, et al. 2003. 'High Risk of Subsequent Neoplasms Continues with Extended Follow-up of Childhood Hodgkin's Disease: Report from the Late Effects Study Group'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 21 (23): 4386–94.

Brämswig, J. H., U. Heimes, E. Heiermann, W. Schlegel, E. Nieschlag, and G. Schellong. 1990. 'The Effects of Different Cumulative Doses of Chemotherapy on Testicular Function. Results in 75 Patients Treated for Hodgkin's Disease during Childhood or Adolescence'. *Cancer Journal* 65 (6): 1298–1302.

Caporaso, N. E., L. R. Goldin, W. F. Anderson, and O. Landgren. 2009. 'Current Insight on Trends, Causes, and Mechanisms of Hodgkin's Lymphoma'. *Cancer Journal* 15 (2): 117–23.

Cerci, J. J., M. Bogoni, V. Buccheri, E. C. Etchebehere, T. M. Silveira, O. Baiocchi, C. Neto, et al. 2018. 'Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Staging Can Replace Bone Marrow Biopsy in Hodgkin's Lymphoma. Results from Brazilian Hodgkin's Lymphoma Study Group'. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 40 (3): 245–49.

Cheson, B. D., R. I. Fisher, S. F. Barrington, F. Cavalli, L. H. Schwartz, E. Zucca, T. A. Lister, et al. 2014. 'Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (27): 3059–68.

Claviez, A. 2018. 'AWMF-Leitlinie 025/012, LL Hodgkin-Lymphom.' *AWMF Online*. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-012l-S1\\_Hodgkin\\_Lymphom\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-012l-S1_Hodgkin_Lymphom_2019-01.pdf).

Connors, J. M. 2009. 'Clinical Manifestations and Natural History of Hodgkin's Lymphoma'. *Cancer Journal* 15 (2): 124–28.

Connors, J. M., W. Cozen, C. Steidl, A. Carbone, R. T. Hoppe, H. H. Flechtner, and N. L. Bartlett. 2020. 'Hodgkin Lymphoma'. *Nature Reviews. Disease Primers* 6 (1): 61.

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, and AWMF. 2022. 'Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten', no. Kurzversion 3.2. WMF Registernummer: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/>.

Dieckmann, K., R. Pötter, W. Wagner, and F. J. Prott. 2002. 'Up-Front Centralized Data Review and Individualized Treatment Proposals in a Multicenter Pediatric Hodgkin's Disease Trial with 71 Participating Hospitals: The Experience of the German-Austrian Pediatric Multicenter Trial DAL-HD-90'.

Dinand, V., R. Dawar, L. S. Arya, R. Unni, B. Mohanty, and R. Singh. 2007. 'Hodgkin's Lymphoma in Indian Children: Prevalence and Significance of Epstein–Barr Virus Detection in Hodgkin's and Reed–Sternberg Cells'. *European Journal of Cancer* 43 (1): 161–68.

Dörffel, W., H. Lüders, U. Rühl, M. Albrecht, H. Marciniak, R. Parwaresch, R. Pötter, G. Schellong, E.-W. Schwarze, and L. Wickmann. 2003. 'Preliminary Results of the Multicenter Trial GPOH-HD 95 for the Treatment of Hodgkin's Disease in Children and Adolescents: Analysis and Outlook'. *Klinische Pädiatrie* 215 (3): 139–45.

Dörffel, W., M. Riepenhausen, H. Lüders, J. Brämwig, and G. Schellong. 2015. 'Secondary Malignancies Following Treatment for Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence'. *Deutsches Ärzteblatt International* 112 (18): 320–27.

Dörffel, W., U. Rühl, H. Lüders, A. Claviez, M. Albrecht, J. Bökkerink, H. Holte, et al. 2013. 'Treatment of Children and Adolescents with Hodgkin Lymphoma without Radiotherapy for Patients in Complete Remission after Chemotherapy: Final Results of the Multinational Trial GPOH-HD95'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (12): 1562–68.

El-Galaly, T. C., F. d'Amore, K. J. Mylam, P. de Nully Brown, M. Bøgsted, A. Bukh, L. Specht, et al. 2012. 'Routine Bone Marrow Biopsy Has Little or No Therapeutic Consequence for Positron Emission Tomography/Computed Tomography-Staged Treatment-Naive Patients with Hodgkin Lymphoma'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (36): 4508–14.

Engert, A. 2020. 'Nebenwirkungen - GHSG - German Hodgkin Study Group'. 2020. <https://www.ghsg.org/nebenwirkungen>.

Erdmann, F., D. Grabow, P. Kaatsch, and C. Spix. 2020. 'German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018)'. Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz.

Gerres, L., J. H. Brämwig, W. Schlegel, H. Jürgens, and G. Schellong. 1998. 'The Effects of Etoposide on Testicular Function in Boys Treated for Hodgkin's Disease'. *Cancer Journal* 83 (10): 2217–22.

Gobbi, P. G., C. Cavalli, A. Gendarini, A. Crema, G. Ricevuti, M. Federico, U. Di Prisco, and E. Ascari. 1985. 'Reevaluation of Prognostic Significance of Symptoms in Hodgkin's Disease'. *Cancer Journal* 56 (12): 2874–80.

Gorde-Grosjean, S., G. Guimard, A. Lambilliotte, A. Coulomb-Lhermine, F. Montravers, and J. Landman-Parker. 2014. 'Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma in children: clinical course, biology, and management'. *Bulletin Du Cancer* 101 (9): 881–90.

Hancock, S. L., S. S. Donaldson, and R. T. Hoppe. 1993. 'Cardiac Disease Following Treatment of Hodgkin's Disease in Children and Adolescents'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 11 (7): 1208–15.

Harris, N. L., E. S. Jaffe, H. Stein, P. M. Banks, J. K. Chan, M. L. Cleary, G. Delsol, C. De Wolf-Peters, B. Falini, and K. C. Gatter. 1994. 'A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group'. *Blood* 84 (5): 1361–92.

Hasenclever, D., and V. Diehl. 1998. 'A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease'. *The New England Journal of Medicine* 339 (21): 1506–14.

Hitawala, G., E. Jain, L. Castellanos, R. Garimella, R. Akku, A. K. Chamavaliyathil, H. Irfan, et al. 2021. 'Pediatric Chemotherapy Drugs Associated With Cardiotoxicity'. *Cureus* 13 (11): e19658.

Hjalgrim, H., J. Askling, P. Sørensen, M. Madsen, N. Rosdahl, H. H. Storm, S. Hamilton-Dutoit, et al. 2000. 'Risk of Hodgkin's Disease and Other Cancers after Infectious Mononucleosis'. *Journal of the National Cancer Institute* 92 (18): 1522–28.

Jacobs, E. M., F. C. Peters, J. K. Luce, C. Zippin, and D. A. Wood. 1968. 'Mechlorethamine HCl and Cyclophosphamide in the Treatment of Hodgkin's Disease and the Lymphomas'. *JAMA* 203 (6): 392–98.

Jaffe, E. S. 2009. 'The 2008 WHO Classification of Lymphomas: Implications for Clinical Practice and Translational Research'. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 523–31.

Kahn, J. M., C. Mauz-Körholz, T. Hernandez, Milgrom Sa, and S. M. Castellino. 2024. 'Pediatric and Adolescent Hodgkin Lymphoma: Paving the Way for Standards of Care and Shared Decision Making'. *American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting* 44 (3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38788179/>.

Kamper-Jørgensen, M., K. Rostgaard, S. L. Glaser, S. H. Zahm, W. Cozen, K. E. Smedby, S. Sanjosé, et al. 2013. 'Cigarette Smoking and Risk of Hodgkin Lymphoma and Its Subtypes: A Pooled Analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph)'. *Annals of Oncology* 24 (9): 2245–55.

Kanakry, J. A., H. Li, L. L. Gellert, M. V. Lemas, W.-s. Hsieh, F. Hong, K. L. Tan, et al. 2013. 'Plasma Epstein-Barr Virus DNA Predicts Outcome in Advanced Hodgkin Lymphoma: Correlative Analysis from a Large North American Cooperative Group Trial'. *Blood* 121 (18): 3547–53.

Kelly, K. M., and J. W. Friedberg. 2024. 'Classic Hodgkin Lymphoma in Adolescents and Young Adults'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 42 (6): 653–64.

Kluge, R., L. Kurch, T. Georgi, and M. Metzger. 2017. 'Current Role of FDG-PET in Pediatric Hodgkin's Lymphoma'. *Seminars in Nuclear Medicine* 47 (3): 242–57.

Körholz, D. 2002. 'Pilotstudie GPOH-HD 2002 Therapieoptimierung Bei Jungen Mit Morbus Hodgkin Und Qualitätssicherstellung Der Behandlung Bei Mädchen Im Intervall Bis Zur Etablierung Einer Neuen Hauptstudie'.

———. 2015. 'EuroNet-PHL-C2'.

Körholz, D., R. Kluge, T. Kahn, and F. Kamprad. 2005. 'Behandlung des Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter'. *Journalonko.de*. 18 January 2005. [https://www.journalonko.de/artikel/lesen/behandlung\\_des\\_morbus\\_hodgkin\\_im\\_kindes\\_und\\_jugendalter](https://www.journalonko.de/artikel/lesen/behandlung_des_morbus_hodgkin_im_kindes_und_jugendalter).

Körholz, D., and C. Mauz-Körholz. 2017. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Hodgkin-Lymphom | Buch von Charlotte Niemeyer und Angelika Eggert*. 2. Berlin: Springer-Verlag GmbH.

Kreuser, E. D., N. Xiros, W. D. Hetzel, and H. Heimpel. 1987. 'Reproductive and Endocrine Gonadal Capacity in Patients Treated with COPP Chemotherapy for Hodgkin's Disease'. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 113 (3): 260–66.

Lipshultz, S. E., S. R. Lipsitz, S. M. Mone, A. M. Goorin, S. E. Sallan, S. P. Sanders, E. J. Orav, R. D. Gelber, and S. D. Colan. 1995. 'Female Sex and Higher Drug Dose as Risk Factors for Late Cardiotoxic Effects of Doxorubicin Therapy for Childhood Cancer'. *The New England Journal of Medicine* 332 (26): 1738–43.

Lister, T. A., D. Crowther, S. B. Sutcliffe, E. Glatstein, G. P. Canellos, R. C. Young, S. A. Rosenberg, C. A. Coltman, and M. Tubiana. 1989. 'Report of a Committee Convened to Discuss the Evaluation and Staging of Patients with Hodgkin's Disease: Cotswolds Meeting'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 7 (11): 1630–36.

Mauz-Körholz, C., D. Hasenclever, W. Dörffel, K. Ruschke, T. Pelz, A. Voigt, Martina Stiefel, et al. 2010. 'Procarbazine-Free OEPA-COPDAC Chemotherapy in Boys and Standard OPPA-COPP in Girls Have Comparable Effectiveness in Pediatric Hodgkin's Lymphoma: The GPOH-HD-2002 Study'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (23): 3680–86.

Mauz-Körholz, C., J. Landman-Parker, W. Balwierz, R. A. Ammann, R. A. Anderson, A. Attarbaschi, J. M. Bartelt, et al. 2022. 'Response-Adapted Omission of Radiotherapy and Comparison of Consolidation Chemotherapy in Children and Adolescents with Intermediate-Stage and Advanced-Stage Classical Hodgkin Lymphoma (EuroNet-PHL-C1): A Titration Study with an Open-Label, Embedded, Multinational, Non-Inferiority, Randomised Controlled Trial'. *The Lancet. Oncology* 23 (1): 125–37.

Mauz-Körholz, C., J. Landman-Parker, A. Fernández-Teijeiro, A. Attarbaschi, W. Balwierz, J. M. Bartelt, A. Beishuizen, et al. 2023. 'Response-Adapted Omission of Radiotherapy in Children and Adolescents with Early-Stage Classical Hodgkin Lymphoma and an Adequate Response to Vincristine, Etoposide, Prednisone, and Doxorubicin (EuroNet-PHL-C1): A Titration Study'. *The Lancet Oncology* 24 (3): 252–61.

Mauz-Körholz, C., M. L. Metzger, K. M. Kelly, C. L. Schwartz, M. E. Castellanos, K. Dieckmann, R. Kluge, and D. Körholz. 2015. 'Pediatric Hodgkin Lymphoma'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (27): 2975–85.

Mauz-Körholz, C., N. Ströter, J. Baumann, A. Botzen, K. Körholz, and D. Körholz. 2018. 'Pharmacotherapeutic Management of Pediatric Lymphoma'. *Paediatric Drugs* 20 (1): 43–57.

Meadows, A. T., A. C. Obringer, O. Marrero, O. Oberlin, L. Robison, F. Fossati-Bellani, D. Green, et al. 1989. 'Second Malignant Neoplasms Following Childhood Hodgkin's Disease: Treatment and Splenectomy as Risk Factors'. *Medical and Pediatric Oncology* 17 (5–6): 477–84.

Metzger, M. L., and M. M. Hudson. 2009. 'Balancing Efficacy and Safety in the Treatment of Adolescents with Hodgkin's Lymphoma'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (36): 6071–73.

Milano, M. T., H. Li, M. H. Gail, L. S. Constine, and L. B. Travis. 2010. 'Long-Term Survival among Patients with Hodgkin's Lymphoma Who Developed Breast Cancer: A Population-Based Study'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (34): 5088–96.

Munker, R., A. Stengel, A. Stäbler, E. Hiller, and G. Brehm. 1995. 'Diagnostic Accuracy of Ultrasound and Computed Tomography in the Staging of Hodgkin's Disease. Verification by Laparotomy in 100 Cases'. *Cancer* 76 (8): 1460–66.

Neppelenbroek, S. I. M., Y. M. Geurts, B. M. P. Aleman, P. J. Lugtenburg, S. E. Rademakers, R. J. de Weijer, M. G. A. Schippers, et al. 2024. 'Doxorubicin Exposure and Breast Cancer Risk in Survivors of Adolescent and Adult Hodgkin Lymphoma'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 42 (16): 1903–13.

Niehues, T., G. Schellong, W. Dörffel, P. Bucsky, G. Mann, D. Körholz, and U. Göbel. 2003. 'Immunodeficiency and Hodgkin's Disease: Treatment and Outcome in the DAL HD78-90 and GPOH HD95 Studies'. *Klinische Pädiatrie* 215 (6): 315–20.

Purz, S., C. Mauz-Körholz, D. Körholz, D. Hasenclever, A. Krausse, I. Sorge, K. Ruschke, et al. 2011. '[18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Detection of Bone Marrow Involvement in Children and Adolescents with Hodgkin's Lymphoma'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (26): 3523–28.

Rössig, C., C. Langebrake, and S. Burdach. 2017. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medikamentöse Therapie | Buch von Charlotte Niemeyer und Angelika Eggert*. 2. Berlin: Springer-Verlag GmbH.

Salati, M., M. Cesaretti, M. Macchia, M. E. Mistiri, and M. Federico. 2014. 'Epidemiological Overview of Hodgkin Lymphoma across the Mediterranean Basin'. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 6 (1): e2014048.

Schellong, G. 1996. 'Treatment of Children and Adolescents with Hodgkin's Disease: The Experience of the German-Austrian Paediatric Study Group'. *Bailliere's Clinical Haematology* 9 (3): 619–34.

Schellong, G., J. H. Brämwig, I. Hörnig-Franz, E. W. Schwarze, R. Pötter, and M. Wannemacher. 1994. 'Hodgkin's Disease in Children: Combined Modality Treatment for Stages IA, IB, and IIA. Results in 356 Patients of the German/Austrian Pediatric Study Group'. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 5 Suppl 2:113–15.

Schellong, G., R. Pötter, J. Brämwig, W. Wagner, F. J. Prott, W. Dörffel, D. Körholz, et al. 1999. 'High Cure Rates and Reduced Long-Term Toxicity in Pediatric Hodgkin's Disease: The German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 17 (12): 3736–44.

Schellong, G., M. Riepenhausen, U. Creutzig, J. Ritter, J. Harbott, G. Mann, and H. Gadner. 1997. 'Low Risk of Secondary Leukemias after Chemotherapy without Mechlorethamine in Childhood Hodgkin's Disease. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Group'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 15 (6): 2247–53.

Schellong, G., M. Riepenhausen, Karoline Ehlert, J. Brämwig, W. Dörffel, German Working Group on the Long-Term Sequelae of Hodgkin's Disease, R. K. Schmutzler, K. Rhiem, U. Bick, and German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 2014. 'Breast Cancer in Young Women after Treatment for Hodgkin's Disease during Childhood or Adolescence--an Observational Study with up to 33-Year Follow-Up'. *Deutsches Arzteblatt International* 111 (1–2): 3–9.

- Schellong, G., A. K. Waubke-Landwehr, H. J. Langermann, H. J. Riehm, J. Brämshwig, and J. Ritter. 1986. 'Prediction of Splenic Involvement in Children with Hodgkin's Disease. Significance of Clinical and Intraoperative Findings. A Retrospective Statistical Analysis of 154 Patients in the German Therapy Study DAL-HD-78'. *Cancer Journal* 57 (10): 2049–56.
- Shanbhag, S., and R. F. Ambinder. 2018. 'Hodgkin Lymphoma: A Review and Update on Recent Progress'. *Cancer Journal* 68 (2): 116–32.
- Shankar, Ananth, G. W. Hall, S. Gorde-Grosjean, D. Hasenclever, T. Leblanc, J. Hayward, A. Lambilliotte, et al. 2012. 'Treatment Outcome after Low Intensity Chemotherapy [CVP] in Children and Adolescents with Early Stage Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma - an Anglo-French Collaborative Report'. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 48 (11): 1700–1706.
- Swerdlow, S. H., E. Campo, S. A. Pileri, N. L. Bartlett, H. Stein, R. Siebert, R. Advani, et al. 2016. 'The 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid Neoplasms'. *Blood* 127 (20): 2375–90.
- Viviani, S., A. Santoro, G. Ragni, V. Bonfante, O. Bestetti, and G. Bonadonna. 1985. 'Gonadal Toxicity after Combination Chemotherapy for Hodgkin's Disease. Comparative Results of MOPP vs ABVD'. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology* 21 (5): 601–5.
- Ward, Z. J., J. M. Yeh, N. Bhakta, A. L. Frazier, and R. Atun. 2019. 'Estimating the Total Incidence of Global Childhood Cancer: A Simulation-Based Analysis'. *The Lancet. Oncology* 20 (4): 483–93.
- Weibull, C. E., A. L. V. Johansson, S. Eloranta, K. E. Smedby, M. Björkholm, P. C. Lambert, P. W. Dickman, and I. Glimelius. 2018. 'Contemporarily Treated Patients With Hodgkin Lymphoma Have Childbearing Potential in Line With Matched Comparators'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 36 (26): 2718–25.

Winick, N. J., R. W. McKenna, J. J. Shuster, N. R. Schneider, M. J. Borowitz, W. P. Bowman, D. Jacaruso, B. A. Kamen, and G. R. Buchanan. 1993. 'Secondary Acute Myeloid Leukemia in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Etoposide'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 11 (2): 209–17.

Wolden, S. L., L. Chen, K. M. Kelly, P. Herzog, G. P. Gilchrist, J. Thomson, R. Sposto, M. E. Kadin, R. Hutchinson, and J. Nachman. 2012. 'Long-Term Results of CCG 5942: A Randomized Comparison of Chemotherapy with and without Radiotherapy for Children with Hodgkin's Lymphoma--a Report from the Children's Oncology Group'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (26): 3174–80.

Wolden, S. L., K. R. Lamborn, S. F. Cleary, D. J. Tate, and S. S. Donaldson. 1998. 'Second Cancers Following Pediatric Hodgkin's Disease'. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 16 (2): 536–44.

## **11. Publikationsverzeichnis**

**Krystyna Rozwod, Ulrike Hennewig, Astrid Schneider, Abier Ismail, Stefanie Avondstondt, Dieter Körholz, Christine Mauz-Körholz 2021.** Long-term-survival of pediatric Hodgkin lymphoma patients after GPOH-HD 2002 study treatment. *4th International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma*. 27.06.2021 - 02.07.2021.

**Krystyna Rozwod, Christine Mauz-Körholz, Philipp Heine, Stefan Gattenlöhner, Christine Langer, Dagmar Steiner, Gabriele Krombach, Thomas Walter Georgi, Kai Kallenberg, Osama Sabri, Dieter Körholz, Regine Kluge, Jörg Martin Bartelt, Dietrich Stoevesandt, Lars Kurch 2022.** Waldeyer's ring involvement in a young patient with Hodgkin lymphoma: Challenges, interdisciplinary findings, and reliability check of the image-based algorithm for diagnosis and response assessment. *Pediatric Blood and Cancer*. 2022 July.

## **12. Ehrenwörtliche Erklärung**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort/Datum

---

Unterschrift

### **13. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die durch ihre Unterstützung diese Dissertation förderten.

Diese Arbeit ist im Rahmen meiner Tätigkeit in der Hodgkin-Studienzentrale in Gießen entstanden. Für die Möglichkeit bin ich Prof. Dr. D. Körholz sehr dankbar.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. C. Mauz-Körholz für die hervorragende Betreuung, die konstruktive Kritik und kompetente Anregungen während der Entstehung dieser Arbeit sowie für die wertvollen Verbesserungen am Manuskript. Dank Ihnen ist meine Begeisterung für pädiatrische Hämatonkologie entstanden!

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Astrid Schneider für die Durchführung der statistischen Auswertung sowie bei allen Mitarbeitern der Studienzentrale, die mich auf meinem Weg mit Rat, Anregungen, vielen Gesprächen und lieben Worten begleitet haben, bedanken.

Meinen Mann danke ich für seine Geduld und die Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.

Bei meinen Eltern bedanke ich mich für die Unterstützung während des Studiums und der Arbeit an dieser Doktorarbeit.