

Aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der
Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. Johannes Haerting) und
der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des
Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. Dieter Körholz)

**Vergleich der Behandlungsergebnisse der Studien GPOH-HD 95 und HD-Intervall
zur Behandlung des Hodgkin Lymphoms im Kindes- und Jugendalter:
Bedeutung der zentralen Referenzbegutachtung für die optimale Diagnostik und
den Behandlungserfolg**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor rerum medicarum (Dr. rer. medic.) für das Fachgebiet
Medizinische Biometrie

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Heike Elsa Lüders
geboren am 06.03.1963 in Berlin

Gutachter:	Prof. Dr. Johannes Haerting
Gutachter:	Prof. Dr. Christine Mauz-Körholz
Gutachter:	Prof. Dr. Siegfried Kropf (Magdeburg)
Eröffnung des Promotionsverfahrens:	17.05.2011
Datum der Verteidigung:	29.11.2011

Referat

Zielsetzung: Ziel dieser Arbeit ist ein Vergleich der Behandlungsergebnisse der multizentrischen Therapieoptimierungsstudie GPOH-HD 95 zur Behandlung des Hodgkin Lymphoms im Kindes- und Jugendalter mit den Ergebnissen der nachfolgenden „HD-Intervall-Phase“, in der identische Diagnostik- und nur gering modifizierte Therapiestrategien galten, jedoch eine Betreuung durch ein zentrales Referenzzentrum nicht mehr generell zur Verfügung stand. Analysen sollen zeigen, ob Studien zur Behandlung des Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter mit und ohne Betreuung durch ein Referenzzentrum vergleichbar gute Ergebnisse erzielen und welchen Stellenwert die zentrale Referenzbegutachtung für die optimale Diagnostik und den Behandlungserfolg insgesamt hat.

Methoden: Durch zentrale retrospektive Referenzbefundung von prä- und postchemotherapeutischen CT- und/oder MRT-Bildern von HD Intervall-Patienten wurden die von den behandelnden Kliniken realisierten Therapiestratifizierungen hinsichtlich der Stadienklassifikation, der applizierten Strahlentherapiedosis und des Strahlentherapiezielgebietes auf Protokollkonformität geprüft. Die Ergebnisse wurden im Hinblick auf die vorliegenden Behandlungsergebnisse für die 1018 Patienten der Studie HD 95 und 228 Patienten der Studie HD Intervall verglichen.

Ergebnisse: Ohne Betreuung durch eine Studienleitung bzw. ein zentrales Referenzzentrum erhalten etwa 40 % der Patienten eine suboptimale und 21 % eine zu geringe Therapie. Inkomplett behandelte HD Intervall-Patienten zeigen signifikant schlechtere Behandlungsergebnisse im Vergleich zu ausreichend intensiv behandelten Patienten.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende retrospektive Analyse zeigt, dass bei Studien zur Behandlung des Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter ein zentrales Referenz- und Beratungszentrum die Ergebnisqualität durch Empfehlung protokollgerechter Therapieoptionen positiv beeinflussen kann.

Lüders, Heike: Vergleich der Behandlungsergebnisse der Studien GPOH-HD 95 und HD-Intervall zur Behandlung des Hodgkin Lymphoms im Kindes- und Jugendalter: Bedeutung der zentralen Referenzbegutachtung für die optimale Diagnostik und den Behandlungserfolg
Halle(Saale), Martin-Luther-Universität, Medizinische Fakultät,
Dissertation, 78 Seiten, 2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Therapiekonzept GPOH-HD 95	1
1.2	Ergebnisse der Studie HD 95	2
1.3	Therapiekonzept HD Intervall	3
1.4	Erste Ergebnisse HD Intervall im Vergleich zu HD 95	4
2	Zielstellung	4
3	Methodik	5
3.1	Erhebung, Anforderung und Nachbegutachtung der Patientenunterlagen	5
3.2	Statistische Methoden	8
4	Ergebnisse	11
4.1	Vergleich der Teilnehmerkliniken und Patientencharakteristika in den Studien HD 95 und HD Intervall	11
4.2	Vergleich der Therapiegruppen- und Stadienverteilungen in den Studien HD 95, HD Intervall und HDI Review	13
4.3	Protokollkonformität der Therapiegruppenzuordnungen in den Studien HD 95 und HD Intervall	16
4.4	Vergleich der Strahlentherapiestratifizierungen in den Studien HD 95 und HD Intervall	19
4.5	Protokollkonformität der applizierten Strahlentherapiedosen in den Studien HD 95 und HD Intervall	23
4.6	Protokollkonformität der applizierten Bestrahlungsfelder in den Studien HD 95 und HD Intervall	26
4.7	Protokollkonformität für die Gesamttherapie in den Studien HD 95 und HD Intervall	28
4.8	Vergleich des Overall Survival in der Studien HD 95 und HD Intervall	30
4.9	Vergleich des Event Free Survival in der Studien HD 95 und HD Intervall	31
4.10	Vergleich der Time to Progression in den Studien HD 95 und HD-Intervall	33

4.11	TTP-Vergleich in den Review-Therapiegruppen der Studien HD 95 und HD-Intervall	35
4.12	TTP-Vergleich von HD 95-Patienten und HD Intervall-Patienten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des zentralen Reviews	36
4.13	TTP-Vergleich von HD 95-Patienten und HD Intervall-Patienten in Abhängigkeit von der Vollständigkeit der Therapie	38
4.14	Analyse der Protokollkonformität für Prognose und Rezidive in der Studie HD Intervall	40
4.15	Risikofaktorenanalyse in der Studie HD Intervall	43
5	Diskussion	46
5.1	Der Studienvergleich im historischen Zusammenhang	46
5.2	Patientenanzahl und Teilnehmerkliniken	47
5.3	Patientencharakteristika	48
5.4	Stadien- und Therapiegruppenstratifizierungen	49
5.5	Strahlentherapiestratifizierungen	52
5.6	Diskussion möglicher Spätfolgen infolge erhöhter Therapieintensität	55
5.7	Behandlungsergebnisse in der Gesamtgruppe und in den Review-Therapiegruppen in den Studien HD 95 und HD-Intervall	57
5.8	TTP-Vergleiche in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des zentralen Reviews	59
5.9	TTP-Vergleiche in Abhängigkeit von der Vollständigkeit der Therapie	60
5.10	Risikofaktoren	62
5.11	Weitere mögliche Einflussfaktoren auf die Behandlungsergebnisse	63
5.12	Die Studien HD 95 und HD Intervall im Kontext der internationalen Studienlandschaft	65
5.13	Kritische Wertung der Methodik	66
6	Zusammenfassung	67
7	Literaturverzeichnis	68

8	Anhang	75
8.1	Stadieneinteilung nach Ann Arbor	75
8.2	Ein- und Ausschlusskriterien der Studien GPOH-HD 95 und HD-Intervall	76
9	Thesen	77
	Lebenslauf	
	Selbständigkeitserklärung	
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
	Danksagung	

Verzeichnis der Abkürzungen

OPPA	Vincristin, Procarbazin, Prednison und Adriamycin
OEPA	Vincristin, Etoposid, Prednison und Adriamycin
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison
TG	Therapiegruppe
RT	Radiotherapie
NS	nodulär-sklerosierender Subtyp
NS1	nodulär-sklerosierender Subtyp, Malignitätsgrad I
NS2	nodulär-sklerosierender Subtyp, Malignitätsgrad II
MC	gemischtzelliger Subtyp (Mixed-cellularity subtype)
LR	Lymphozytenreicher Subtyp (lymphocyte-rich subtype)
LD	Lymphozytenarmer Subtyp (lymphocyte depleted subtype)
LP	noduläres Paragranulom (nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma (NLPHL))
CR	Complete Remission - Komplette Remission (Tumorzellenreduktion > 95 % und Verbleib nur "minimaler Residuen")
OS	Overall Survival
EFS	Event Free Survival
TTP	Time to Progression
HR	Hazard Ratio (in der Cox Regressions-Analyse)
HDI Review	Referenzbegutachtung HD Intervall
HDI_retro / HDI_vorher	HD Intervall-Patientengruppe mit Referenzbegutachtung retrospektiv / im Behandlungszeitraum
„Studie“_komplett / „Studie“_inkomplett	Gruppe der Studienpatienten mit ausreichend intensiver / inkompletter Therapie, gemessen am Studienprotokoll
RTG	Review-Therapiegruppe
RRT	Review-Radiotherapie
n.e.	nicht evaluierbar

1 Einleitung

Von 1978 -2001 wurden an Morbus Hodgkin erkrankte Kinder und Jugendliche in Deutschland in den sechs konsekutiven pädiatrischen multizentrischen Studien DAL-HD-78, -82, -85, -87, -90 und GPOH-HD 95 behandelt. Die Studie GPOH-HD 95 wurde von Herrn Dr. med. Wolfgang Dörffel geleitet, hatte ihre Studienzentrale am Klinikum Berlin-Buch und rekrutierte in den 6 Jahren vom 01.08.1995 - 31.07.2001 insgesamt 1018 Studienpatienten aus Deutschland, Österreich, der Schweiz, Schweden, Norwegen, den Niederlanden und Dänemark.

Vom 01.08.2001 - 14.11.2002 schloss sich eine so genannte HD-Intervall-Phase (hier auch HD Intervallstudie genannt) ohne finanzielle Förderung und damit ohne Betreuung durch eine Studienzentrale bzw. ein zentrales Referenzzentrum an. In dieser Phase wurden insgesamt 228 auswertbare Patienten registriert. Es sollten die bewährten Diagnostik- und gering modifizierten Therapiestrategien der Vorgängerstudie HD 95 weiter gelten, um im historischen Vergleich gleich bleibend gute Behandlungsergebnisse zu gewährleisten. Für eventuelle spätere Auswertungen wurden vorsorglich die Patientendaten in der HD 95-Studienzentrale registriert.

Beide konsekutiven Studien sollen miteinander verglichen werden. Die Ergebnisanalysen stützen sich auf eine Datenbasis mit Follow-Up-Daten zum Stand 01.11.2010.

1.1 Therapiekonzept GPOH-HD 95

Entsprechend ihrem Tumorausbreitungsgrad wurden die Patienten der Studie GPOH-HD 95 einem UICC-Stadium nach Ann-Arbor-Klassifikation (siehe Anlage 9.1) und damit einer Therapiegruppe (TG) 1, 2 oder 3 zugeordnet.

In der TG 1 erhielten Mädchen OPPA (Vincristin, Procarbazin, Prednison und Adriamycin) und Jungen OEPA (wie OPPA, aber mit Etoposid statt des gonadotoxischen Procarbazin; Ausnahme bildeten Jungen mit Stadium IIIB und IIIEB - sie erhielten OPPA wie die Mädchen, da in der Vorgängerstudie DAL-HD 90 in diesen Stadien mit OEPA vermehrt Rezidive registriert wurden). In der TG 2 wurden zusätzlich 2 Zyklen COPP (Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison) gegeben, in der TG 3 zusätzlich 4 Zyklen COPP.

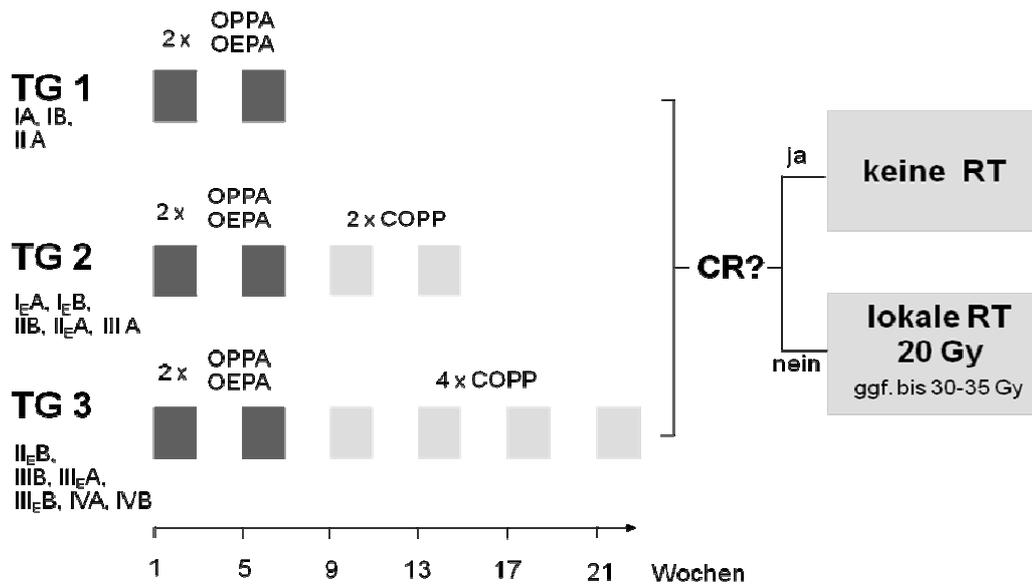


Abb. [1] Therapieschema der Studie GPOH-HD 95

Die Strahlentherapie erfolgte in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Chemotherapie. Patienten, die mit der Chemotherapie eine komplette Remission (CR) erreichten (bei Tumor-Volumenreduktion > 95 % und Verbleib nur "minimaler Residuen"), wurden nicht bestrahlt. Alle anderen Patienten erhielten eine responseadaptierte Strahlentherapie. Regionen mit einer postchemotherapeutischen Tumolvolumenreduktion von mehr als 75 % wurden mit einer Strahlendosis von 20 Gy bestrahlt (inkl. der Regionen mit kompletter Remission), Regionen mit Tumolvolumenreduktionen unter 75 % mit 30 Gy. Regionen mit Tumorrestvolumina >50 ml erhielten eine Aufsättigung der Strahlendosis auf 35 Gy. Bestrahlungsdosen für Risikoorgane waren speziell geregelt.

Sowohl das Primärstaging als auch das postchemotherapeutische Responseverhalten wurden in der Studienzentrale anhand zugesandter CT- und/oder MRT-Bilder und schriftlicher Sonographiebefunde zentral und einheitlich beurteilt. Für jeden einzelnen Patienten wurde eine Stadien- und Therapiegruppenzuordnung empfohlen und ein detaillierter Strahlentherapievorschlagn erstellt. Ihre Chemo- und Radiotherapie erhielten die Patienten in den teilnehmenden lokalen Kliniken.

1.2 Ergebnisse der Studie HD 95

Für niedrige Tumorausbreitungsstadien (TG 1) konnte gezeigt werden, dass ein Verzicht auf die Strahlentherapie bei Patienten mit postchemotherapeutisch kompletter Remission bei gleichbleibend guten Heilungsraten möglich ist oder anders

formuliert: dass Patienten mit postchemotherapeutisch kompletter Remission von einer zusätzlichen Strahlentherapie nicht profitieren würden.

Für mittlere und fortgeschrittene Tumorausbreitungsstadien (TG 2 und 3) konnte dieses gute Ergebnis leider nicht erreicht werden. Hier traten im Verlauf der Nachbeobachtungszeit bei den nicht bestrahlten Patienten signifikant mehr Rezidive im Vergleich zur Gruppe der bestrahlten Patienten auf. Das Überleben in der Studie HD 95 war gleich gut wie in den Vorgängerstudien (Rühl et al., 2001, 2004; Dörffel et al., 2002, 2003).

1.3 Therapiekonzept HD Intervall

Für die Therapie in der sich an die Studie HD 95 anschließenden „HD-Intervall“-Phase sollten die bewährten Diagnostik- und Therapiestrategien der Vorgängerstudie weiter gelten, jedoch mit geringfügigen Modifikationen:

Für die Chemotherapie sollte die Ausnahmeregelung für Jungen der Stadien IIIB und III_EB wieder aufgehoben werden - diese sollten nun wie alle anderen Jungen OEPA statt OPPA erhalten, da die in der Vorgängerstudien registrierte erhöhte Rezidivrate in dieser Untergruppe retrospektiv als statistisch zufällig bewertet wurde.

Hinsichtlich der Strahlentherapie wurde nach Abstimmung in der Studienkommission festgelegt, dass diese für Patienten der Therapiegruppen 2 und 3 wieder generell durchgeführt werden soll. Nur bei Patienten der TG 1 mit CR nach Chemotherapie sollte auch weiterhin auf die RT verzichtet werden.

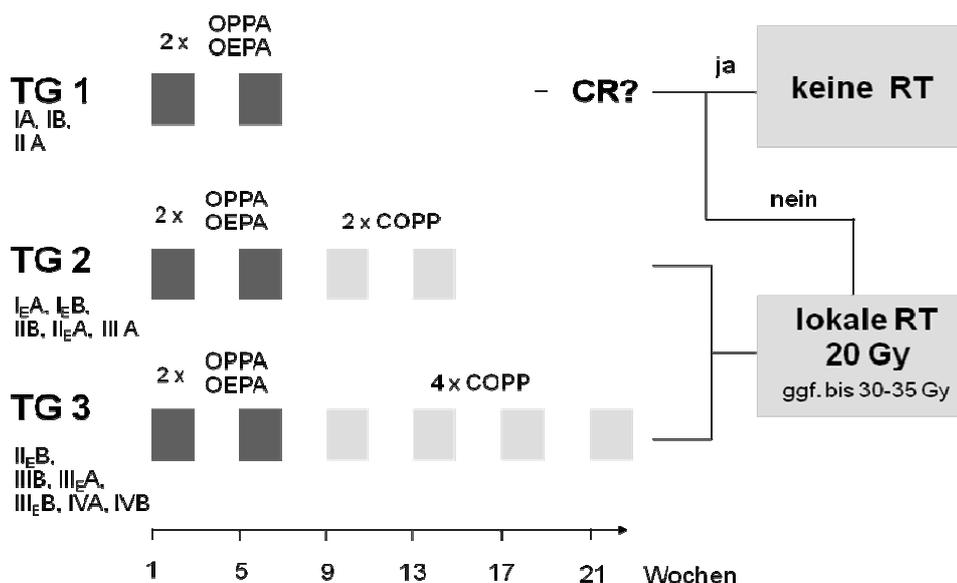


Abb. [2] Therapieschema der Studie HD Intervall

1.4 Erste Ergebnisse HD Intervall im Vergleich zu HD 95

Erste Analysen der HD-Intervall-Studie nach einer medianen Beobachtungszeit von 4 Jahren zeigten für das Gesamtüberleben und für das erkrankungsfreie Überleben in den TG 2 und 3 gleich gute Ergebnisse wie in der Studie HD 95. Die Patienten der TG 1 erreichten in der Studie HD-Intervall jedoch ein signifikant schlechteres erkrankungsfreies Überleben im Vergleich zur Studie HD 95 (Dörffel et al., 2007). Diese Ergebnisse waren Anlass für Bemühungen um detailliertere Analysen.

2 Zielstellung

Die unterschiedlichen Behandlungsergebnisse der Studien GPOH-HD 95 und HD-Intervall sollen analysiert und mögliche Ursachen für Differenzen aufgedeckt werden. Grundlage hierfür bildet die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte retrospektive Referenzbegutachtung der prä- und postchemotherapeutischen CT- und MRT-Bilder der HD-Intervall-Patienten.

Die in den behandelnden Kliniken realisierten Therapiestratifizierungen sollen auf Protokollkonformität sowohl hinsichtlich der Stadienklassifikationen, als auch hinsichtlich der applizierten Strahlentherapiedosen und Strahlentherapiezielgebiete geprüft werden. Schwerpunkte sind die Evaluation des Anteils an Patienten mit zu geringen bzw. zu hohen Therapieintensitäten und die Beantwortung der Frage, ob suboptimale Therapien zu schlechteren Behandlungsergebnissen führen.

Patientengruppen mit und ohne Betreuung durch ein Referenzzentrum während der Therapiephase sollen hinsichtlich ihres erkrankungsfreien Outcomes miteinander verglichen werden, sowohl innerhalb der Studie HD Intervall, als auch im Vergleich zur Studie HD 95. Weiterhin ist zu analysieren, inwieweit zu geringe Therapieintensitäten das erkrankungsfreie Überleben beeinflussen und ob das schlechtere Abschneiden von Patientengruppen der HD Intervallstudie tatsächlich auf eine suboptimale Diagnostik in den behandelnden Kliniken bzw. das Fehlen eines zentralen Referenzzentrums zurückzuführen ist.

Die Analysen sollen zeigen, welchen Stellenwert eine zentrale Referenzbegutachtung für die optimale Diagnostik und den Behandlungserfolg in Studien zur Behandlung des Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter hat.

3 Methodik

3.1 Erhebung, Anforderung und Nachbegutachtung der Patientenunterlagen

In der Studie HD-Intervall wurden insgesamt 228 Patienten mit einem Diagnosedatum vom 01.08.2001 bis 14.11.2002 registriert, die die definierten Patienten-Ein- und Ausschlusskriterien der Studien HD 95 und HD Intervall erfüllten (siehe Anlage 9.2). Diagnostik- und Therapiedaten der Patienten wurden den eingegangenen HD-Intervall-Ersterhebungsbögen, Arztbriefen und pathologischen bzw. bilddiagnostischen Befundberichten aus den behandelnden Kliniken entnommen.

Um Ursachen für die unterschiedlichen Behandlungsergebnisse der Studien GPOH-HD 95 und HD-Intervall zu ermitteln, wurde das evaluierende Projekt „Retrospektive Referenzbegutachtung HD-Intervall“ geplant, ein entsprechender Antrag auf finanzielle Unterstützung bei der Deutschen Kinderkrebshilfe eingereicht und von dieser genehmigt¹.

In der 9monatigen Laufzeit des Projekts „Retrospektive Referenzbegutachtung HD-Intervall“ vom 01.01.2009 - 30. 09.2009 wurden die vorliegenden Daten und Unterlagen der HD Intervallpatienten geprüft. Für 43 Patienten lag bereits ein vollständiges zentrales Review vor. Hier hatten die Kliniken im Behandlungszeitraum der Patienten das Angebot zu Rücksprachen mit der Studienleitung in „Problemfällen“ in Anspruch genommen.

Insgesamt wurden für 179 Patienten initiale und/oder postchemotherapeutische CT- und/oder MRT-Bilder und ggf. noch fehlende Therapieangaben erbeten. Es wurden 71 behandelnde Kliniken in 6 Ländern angeschrieben (Deutschland, Österreich, Schweiz, Schweden, Norwegen und Niederlande). Für Anforderungen, Rückfragen und Anschreiben an Radiologische Praxen im Falle externer Voraufnahmen wurden insgesamt 238 Anschreiben an behandelnde Ärzte verschickt.

Für 157 Patienten wurde die Bildgebung zugesandt, davon für 72 Patienten als Filmmaterial (45,8%), für 71 Patienten digital auf CDs (45,2%), für 12 Patienten Filme

¹ Projekt DKS 2008.16, gefördert durch die Deutsche Kinderkrebsstiftung. Projektleiterin Heike Lüders, Titel: Retrospektive Referenzradiodiagnostik und -therapie-stratifizierung für die Studie HD-Intervall zur Behandlung des Hodgkin Lymphoms im Kindes- und Jugendalter: Statistische Analysen zum Stellenwert der zentralen Referenzbegutachtung für die optimale Diagnostik und den Behandlungserfolg.

und CDs (7,6%), für je einen Patienten Papierkopien bzw. CD und Papierkopien (je 0,6%).

Leider war trotz umfangreicher Rücksprachen die Bildgebung nicht für alle Patienten vollständig. Für 11 Patienten fehlten prätherapeutische Bilder aus der Hauptbefallsregion, so dass kein initiales Staging durchgeführt werden konnte. Für 9 Patienten lagen keine postchemotherapeutischen Bilder vor, so dass das Ansprechen auf die Chemotherapie nicht beurteilt und die Strahlentherapie-Stratifizierung nicht vorgenommen werden konnte.

5 Patienten mit nodulärem Paragranulom gingen ohne Referenzbegutachtung in die Analysen ein. Bei diesem histologischen Subtyp und Befall nur eines Lymphknotens ist die vollständige Exstirpation die alleinige Therapie und die weitere bildgebende Darstellung ohne Tumorbefund. Bei vergleichbaren Konstellationen in der Studie HD 95 wurde ebenfalls nur in 3 / 9 Fällen eine zentrale Referenzbegutachtung durchgeführt.

Für zwei Patienten mit vollständig exstirpiertem Tumor (je Befall nur zervikal links) beim gemischtzelligen histologischen Subtyp war laut Angabe der Klinik alle weitere Bildgebung unauffällig und wurde daher nicht versandt. Diese beiden Patienten wurden analog zu o.g. Patienten mit vollständig exstirpierten Tumoren bei nodulärem Paragranulom ohne Referenzbegutachtung in vorliegende Analysen mit einbezogen.

Für einen Patienten lag bereits eine retrospektive Referenzbegutachtung durch die Studienleitung HD 95 vor. Hier wurde die Studienleitung nach abgeschlossener Behandlung des Patienten für eine Anfrage kontaktiert. Die initialen und postchemotherapeutischen Bilder wurden somit relativ zeitnah begutachtet (eine nachträgliche Korrektur der TG war jedoch nicht mehr möglich).

Für 17 Patienten wurde keine Bildgebung zugeschickt. Für 10 Patienten aus 7 Kliniken war die erwünschte Bildgebung trotz intensiver Bemühungen nicht beschaffbar, für 7 Patienten aus 5 Kliniken wurde trotz dreimaliger Anschreiben der dortigen Ansprechpartner der Bitte nicht entsprochen.

Alle eingegangenen, für das Projekt relevanten Bilder wurden vom Referenzradiodiagnostiker der Studie HD 95 Herrn Dr. med. Heinz Marciniak begutachtet. Die in den behandelnden Kliniken realisierten Therapiestratifizierungen wurden auf

Protokollkonformität sowohl hinsichtlich der Therapiegruppenklassifikation, als auch hinsichtlich der applizierten Strahlentherapie-dosis und des Strahlentherapiezielgebietes geprüft. Durch Beibehaltung des gleichen Radiodiagnostikers wie in der Studie HD 95 konnten subjektive Abweichungen beim zentralen Review minimiert und vergleichbare referenzradiodiagnostische Rahmenbedingungen wie in der Studie HD 95 gewährleistet werden.

Für 155 HD-Intervall-Patienten wurde die Bildgebung in 19 Projektberatungen retrospektiv begutachtet und - wenn möglich - eine Review-Therapiegruppe und eine Review -Strahlentherapie-Empfehlung ermittelt. Der Tabelle [1] ist die jeweilige Anzahl der ermittelten Review- Therapiegruppen und -Strahlentherapieempfehlungen vor Therapieabschluss, retrospektiv und gesamt zu entnehmen.

Tabelle [1] Anzahl der ermittelten Review-Therapiegruppen und -Strahlentherapie-stratifizierungen vor Therapieabschluss, retrospektiv und gesamt

Anzahl	Review-Therapiegruppe	Review-Strahlentherapie-stratifizierung
Zentrales Review vor Therapieabschluss	58	43
Zentrales Review retrospektiv	135	149
Progress vor Strahlentherapiestratifizierung		(1)
vollst. extirpierter Tumor (eindeutige Stadienzuordnung ohne retrospektives Review)	7	7
nicht ermittelbar wg. unvollständiger Bildgebung	11	9
Fehlend (nicht beschaffbar / keine Antwort)	17	19
Gesamt	228	228
vorhandenes Review gesamt	200 (87,7%)	200 (87,7%)

Mit Hilfe des Projekts „Retrospektive Referenzbegutachtung HD-Intervall“ konnte für insgesamt 200 von 228 auswertbaren HD Intervall-Studienpatienten eine Review-Therapiegruppe durch zentrale Referenzbegutachtung analog zur Studie HD 95 ermittelt werden (87,7%). Ebenfalls für 200 HD-Intervallpatienten (87,7%) konnte die Strahlentherapiestratifizierung evaluiert werden. Zusätzlich wurde auch die Anzahl

der applizierten Bestrahlungsfelder bewertet. Die von den behandelnden Kliniken angegebenen Befallslokalisationen wurden im Vergleich zu den beim zentralen Staging evaluierten Lokalisationen geprüft. Bei zusätzlich diagnostizierten bzw. nicht akzeptierten Befallslokalisationen in der retrospektiven Referenzbeurteilung wurden die Diskrepanzen mit den in den Unterlagen dokumentierten bestrahlten Regionen abgeglichen. Zu allen diskrepanten Befunden lagen Dokumentationen der Strahlentherapie-Regionen vor. Eine Überprüfung der geplanten Bestrahlungsfelder und der tatsächlich realisierten Bestrahlungsausdehnungen für alle Patienten war auf der Grundlage der vorliegenden Patientenunterlagen im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich.

In der Laufzeit des Projekts „Retrospektive Referenzbegutachtung HD-Intervall“ wurde in der Studienzentrale HD 95 eine aktuelle Statusabfrage für alle HD 95- und HD-Intervallpatienten durchgeführt, so dass sich die Ergebnisanalysen auf eine Datenbasis mit aktuellen Follow-Up-Daten (Stand 01.11.2010) stützen können.

3.2 Statistische Methoden

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programm PASW /SPSS 18.0 durchgeführt. Vergleiche von Häufigkeitsverteilungen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf signifikante Differenzen geprüft.

Aufgrund von Häufigkeitsverschiebungen zwischen den Therapiegruppen beider Studien sowie aufgrund verschiedener Behandlungsoptionen in den einzelnen Therapiegruppen (TG) der Studien HD 95 und HD Intervall wurden verschiedene Fragestellungen getrennt für die TG 1, TG 2 und TG 3 durchgeführt. Um eine Vergleichbarkeit der Patientenkollektive in beiden Studien entsprechend den definierten Tumorausbreitungsstadien zu gewährleisten, beziehen sich bei Studienvergleichen die Therapiegruppenzuordnungen auf die Review-Therapiegruppen (RTG), da diese die Eingruppierungen entsprechend einer zentralen Referenzbegutachtung widerspiegeln. Für die Studie HD 95 entsprechen die RTG den TG, da auch Patienten mit Abweichungen von der protokollgerechten Chemotherapie weiter in ihrer bei der Referenzbegutachtung festgelegten TG geführt wurden.

Das Outcome von Patienten wird durch applizierte Therapieintensitäten beeinflusst. Die in den HD 95- und HD Intervall-Studienprotokollen festgelegten Therapieintensitäten sollten möglichst große Heilungschancen gewähren. Für die

Outcome-bezogenen Auswertungen wurde eine Variable eingeführt, die kennzeichnen soll, ob Patienten eine ausreichend intensive (komplett genannte) Therapie erhielten. Zu dieser Gruppe gehören sowohl die -gemessen an den Studienempfehlungen - korrekt behandelten Patienten, als auch die mit zu intensiver Therapie.

Zur Berechnung der Überlebenskurven wurde die Kaplan-Meier-Überlebensfunktion genutzt (Kaplan und Meier, 1958), für Gruppenvergleiche der Log-Rank-Test. Die Definitionen für das Overall Survival, das Event Free Survival und die Time to Progression entsprechen den Definitionen der International Working Group Response Criteria für maligne Lymphome (Cheson et al., 2007).

Das Overall Survival (OS) als Wahrscheinlichkeit für das Überleben der Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt ist definiert für die Zeitspanne vom Diagnosedatum (entspricht der Aufnahme in die Studie bei Bestätigung der histologischen Sicherung des Hodgkin Lymphoms) bis zum Tod des Patienten, wobei Todesfälle jeglicher Art als Ereignisse zählen. Nicht verstorbene Patienten werden zum Zeitpunkt ihres letzten Überlebensnachweises zensiert.

Das Event Free Survival (EFS) bezieht sich auf die Zeitspanne vom Diagnosedatum bis zum Eintritt des ersten Ereignisses: dazu zählen Progressionen, Rezidive, alle Todesfälle (inkl. infolge der Therapietoxizität, Suizide, Unfälle und Todesfälle jeglicher Art) sowie Zweitmalignome.

Die Time to Progression (TTP) ist die Wahrscheinlichkeit für das progressions- und rezidivfreie Überleben der Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt. Progresse und Rezidive gehen als Ereignisse in die Berechnungen ein, nicht jedoch maligne Zweitumoren oder nicht tumorrelevante Todesfälle. Die Beobachtungszeit ist die Zeitspanne zwischen dem Diagnosedatum und dem Progress oder Rezidiv bzw. bis zum Tod, der auf die Hodgkinerkrankung zurückzuführen ist. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt ihrer letzten ärztlichen Untersuchung bzw. Bestätigung der Tumorfreiheit zensiert.

Progresse werden wie in der Studie HD 95 und ihren deutsch/österreichischen Vorgängerstudien definiert als Tumolvolumenzunahmen $> 25\%$ unter der Therapie, vor oder bei der Strahlentherapie sowie bis zu 3 Monate nach Ende der Therapie. Progrediente Tumorgeschehen ≥ 3 Monate nach Therapieende werden als Rezidive gewertet.

In der Studie HD 95 zeigten nicht bestrahlte Patienten der TG 2 und 3 im Vergleich zu bestrahlten Patienten dieser Therapiegruppen schlechtere Behandlungsergebnisse. Aus diesem Grunde sollten in der Studie HD Intervall wieder alle Patienten bestrahlt werden (siehe Kapitel 1.2 und 1.4). Für TTP-Vergleiche der TG 2 und 3 beider Studien ist es daher passender, nicht bestrahlte Patienten auszuschließen. Es wurden sowohl nicht bestrahlte HD 95-Patienten als auch nicht bestrahlte HD Intervallpatienten dieser Therapiegruppen ausgeschlossen.

Da die Zuordnung zur bestrahlten bzw. nicht bestrahlten Patientengruppe die Strahlentherapiestratifizierung bzw. die Bestrahlung selbst voraussetzt, können Patienten mit einem Ereignis zuvor keiner der beiden Gruppen zugeordnet werden. Diese Patienten bleiben daher bei diesen TTP-Analysen unberücksichtigt.

Bei einigen Subgruppenvergleichen wurden aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahl die TG 2 und 3 zusammengefasst verglichen.

Für Risikofaktorenanalyse wurde die Cox-Regression mit der Einschluss-Methode eingesetzt (Katz, 2003; Chan, 2004; Ziegler et al., 2007). Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen wurden bei diesen Analysen nur die Gesamtpatientengruppen bzw. größere Subgruppen betrachtet, um valide Ergebnisse zu erhalten (Harrell et al., 1985).

4 Ergebnisse

4.1 Vergleich der Teilnehmerkliniken und der Patientencharakteristika in den Studien HD 95 und HD Intervall

In die Studie HD 95 wurden durchschnittlich 170 Patienten pro Jahr aufgenommen (1018 Patienten in 6 Jahren), in die Studie HD Intervall 175 Patienten pro Jahr (228 in 1,3 Jahren). Alle teilnehmenden Kliniken der Studie HD Intervall waren auch Teilnehmer der Studie HD 95. An der Studie HD Intervall nahmen jedoch im Vergleich zur Studie HD 95 weniger Kliniken teil und prozentual mehr Patienten aus Deutschland und aus Deutschen Kinderkliniken als aus anderen teilnehmenden Ländern (siehe Tabelle [2]).

Tabelle [2] Anzahl der Teilnehmerkliniken und Patienten nach Studie und Regionen

Teilnehmer	HD 95		HDI	
	Kliniken	Patienten	Kliniken	Patienten
Anzahl gesamt	107	1018	72	228
in Deutschland	77 (72%)	782 (77%)	58 (81%)	185 (81%)
in Österreich und der Schweiz	16 (15%)	141 (14%)	9 (13%)	33 (14%)
in den Niederlanden, Dänemark, Norwegen und Schweden	14 (13%)	95 (9%)	5 (7%)	10 (4%)

In der Tabelle [3] werden die Patientencharakteristika Geschlecht, Alter, Histologie sowie das Vorliegen einer B-Symptomatik (unerklärtes Fieber $> 38^{\circ}$, massiver Nachtschweiß oder ungewollter Gewichtsverlust $>10\%$ in 6 Monaten) der Studie HD 95 und HD Intervall miteinander verglichen.

Tabelle [3] Vergleich der Patientencharakteristika Geschlecht, B-Symptomatik, Alter und Histologie in den Studien HD 95 und HD Intervall.

	HD 95		HDI	
Anzahl der Patienten	1018	(100%)	228	(100%)
Geschlechterverteilung				
männlich	550	(54,0%)	120	(52,6%)
weiblich	468	(46,0%)	108	(47,4%)
B-Symptomatik				
keine B-Symptome	695	(68,3%)	155	(68,0%)
B-Symptome	323	(31,7%)	73	(32,0%)
Altersverteilung				
< 10 J.	180	(17,7%)	32	(14,0%)
10 - < 14J.	360	(35,4%)	83	(36,4%)
14 - < 16J.	314	(30,8%)	78	(34,2%)
16 - < 18J.	164	(16,1%)	35	(15,4%)
Histologieverteilung				
NS	173	(17,0%)	53	(23,2%)
NS1	381	(37,4%)	69	(30,3%)
NS2	126	(12,4%)	11	(4,8%)
<i>NS gesamt</i>	<i>680</i>	<i>(66,8%)</i>	<i>133</i>	<i>(58,3%)</i>
MC	215	(21,1%)	51	(22,4%)
LP	92	(9,0%)	24	(10,5%)
LR	6	(0,6%)	8	(3,9%)
LD	7	(0,7%)	2	(0,9%)
nicht zuzuordnen / k.A.	18	(1,8%)	9	(3,9%)

NS: nodulär-sklerosierender Subtyp, NS1: NS mit Malignitätsgrad I,
 NS2: NS mit Malignitätsgrad II, MC: gemischtzelliger Subtyp, LP: noduläres
 Paragranulom, LR: Lymphozytenreicher Subtyp, LD: Lymphozytenarmer Subtyp

Die Geschlechterverteilung und der Anteil der Patienten mit B-Symptomatik sind in beiden Studien annähernd gleich. In der Altersverteilung zeigen sich in der HD-Intervallstudie geringe Verschiebungen sowohl von jüngeren Patienten als auch von älteren Patienten zu den mittleren Altersklassen.

In der Histologieverteilung gibt es deutliche Unterschiede zwischen den Studien HD 95 und HD Intervall. Der nodulär sklerosierende Subtyp tritt in der Studie HD 95 häufiger, der lymphozytenreichen Subtyp hingegen seltener auf als in der Studie HD Intervall, siehe auch Abb. [3]. Die in der Studie HD 95 als Risikofaktor evaluierte NS2-Histologie ist in der Studien HD Intervall seltener vertreten (12,4% vs. 4,8%, $p=0,001$).

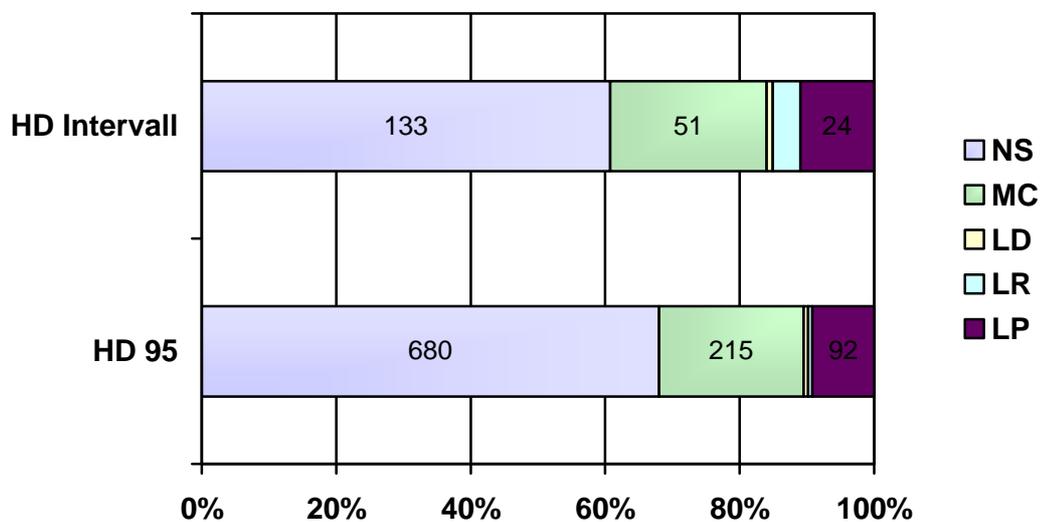


Abb. [3] Histologieverteilung in den Studien HD 95 und HD Intervall

4.2 Vergleich der Therapiegruppen- und Stadienverteilungen in den Studien HD 95, HD Intervall und HDI Review

In den Therapiegruppenverteilungen der Studien HD 95 und HD Intervall gibt es deutliche Unterschiede. In der Studie HD Intervall wurden von den behandelnden Kliniken mehr Patienten den niedrigen Stadien, hingegen weniger den intermediären und fortgeschrittenen Stadien zugeordnet. Die Ermittlung der Review-Therapiegruppen (RTG) im Rahmen des Projekts „Retrospektive Referenzbegutachtung HD-Intervall“ (HDI Review) hat den erhöhten Anteil an TG 1-Patienten in der Studie HD Intervall zu Lasten der TG 2 und 3 weitgehend bestätigt (HD 95 vs. HD Intervall vs. HDI Review - TG 1: 40,0 vs. 48,7 vs. 48,5%; TG 2: 26,3 vs.

21,1 vs. 20,0%; TG 3: 33,7 vs. 30,3 vs. 31,5% - siehe Abb. [4]).

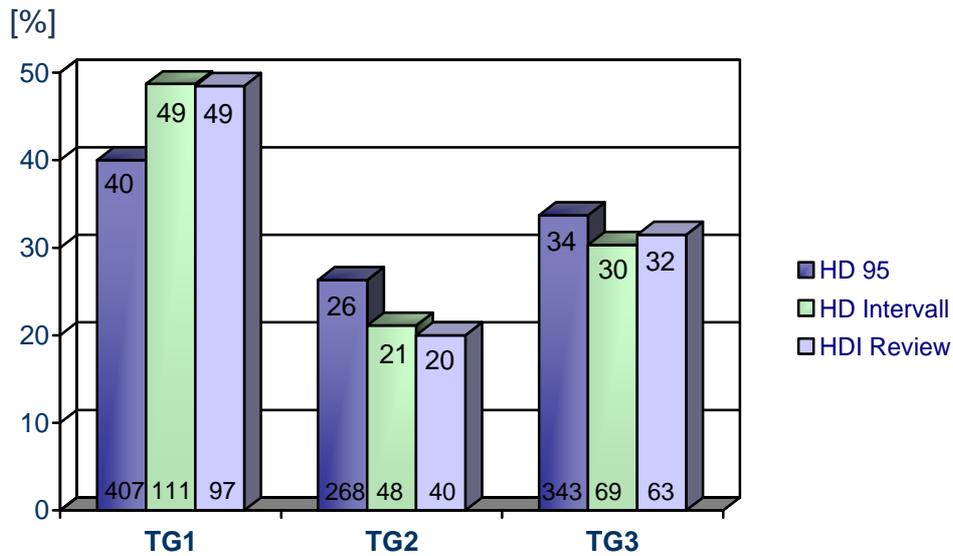


Abb. [4] Prozentuale Verteilung der Therapiegruppen in den Studien HD 95, HD Intervall und HDI Review, Fallzahlen am Säulenfuß

Bei der Stadienverteilung fällt ein höherer Anteil an Stadium I-Patienten in der Studie HD-Intervall im Vergleich zur Studie HD 95 auf. Dieser wurde beim retrospektiven Review bestätigt (siehe Abbildung [5] und Tabelle [4]).

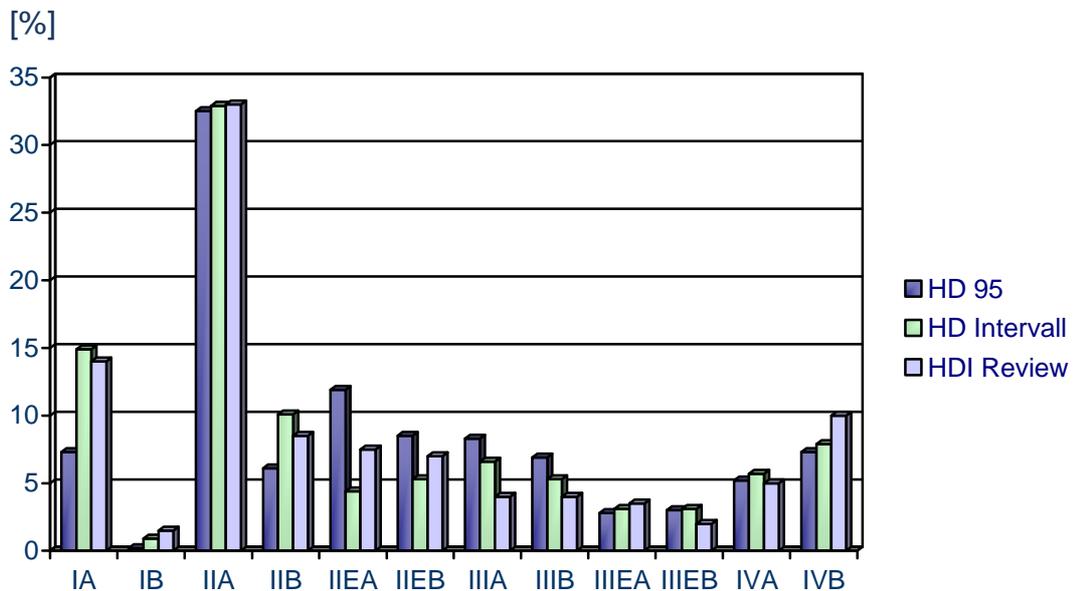


Abb. [5] Prozentuale Verteilung der Stadien in den Studien HD 95, HD Intervall und HDI Review

Tabelle [4] Stadienverteilung in den Studien HD 95, HD Intervall und HDI Review

Stadien	HD 95	HDI	HDI Review
IA	74 (7,3%)	34 (14,9%)	28 (14,0%)
IB	2 (0,2%)	2 (0,9%)	3 (1,5%)
IIA	331 (32,5%)	75 (32,9%)	66 (33,0%)
IIB	62 (6,1%)	23 (10,1%)	17 (8,5%)
IIEA	121 (11,9%)	10 (4,4%)	15 (7,5%)
IIEB	87 (8,5%)	12 (5,3%)	14 (7,0%)
IIIA	85 (8,3%)	15 (6,6%)	8 (4,0%)
IIIB	70 (6,9%)	12 (5,3%)	8 (4,0%)
IIIEA	28 (2,8%)	7 (3,1%)	7 (3,5%)
IIIEB	31 (3,0%)	7 (3,1%)	4 (2,0%)
IVA	53 (5,2%)	13 (5,7%)	10 (5,0%)
IVB	74 (7,3%)	18 (7,9%)	20 (10,0%)
Gesamt	1018 (100%)	228 (100%)	200 (100%)

Differenzen in der Einschätzung des initialen Stadiums gab es in den Studien HD 95 und HD Intervall vor allem bei der Bewertung des extranodalen Befalls (siehe Tabelle [5]). Beim zentralen Review war der prozentuale Anteil an Stadien mit extranodalem Befall höher als in der Studie HD Intervall und niedriger als in der Studie HD 95. Unterschiede zeigten sich insbesondere bei der Diagnostik des Pleura- und Perikardbefalls. In der retrospektiven Referenzbegutachtung wurde in 18 /200 Fällen ein zusätzlicher Pleurabefall festgestellt (9,0%) und in 14 Fällen ein zusätzlicher Perikardbefall (7,0%).

Tabelle [5] Anteil des extranodalen Befalls in den Studien HD 95, HD Intervall und HDI Review

	HD 95	HDI	HDI Review
E-Stadien	267 (26,2%)	36 (15,8%)	40 (20,0%)
E-Befall (inkl. Stadium IV)	394 (38,7%)	67 (29,4%)	70 (35,0%)

In der Studie HD 95 wurde ebenfalls häufig ein zusätzlicher Pleura- oder Perikardbefall durch die Studienleitung beim zentralen Review diagnostiziert: bei 128/1018 Patienten ein zusätzlicher Pleurabefall und bei 77/1018 Patienten ein zusätzlicher Perikardbefall (12,6 % bzw. 7,6%).

4.3 Protokollkonformität der Therapiegruppenzuordnungen in den Studien HD 95 und HD Intervall

Obwohl die Review-Therapiegruppenverteilung für die Studie HD Intervall nur geringe Abweichungen im Vergleich zur Therapiegruppenzuordnung HD Intervall in den behandelnden Kliniken ergab, zeigten sich im Ergebnis der Referenzbegutachtung nicht unerhebliche Verschiebungen zwischen den einzelnen Therapiegruppen.

Bei Betrachtung aller Patienten, für die ein zentrales Review zum initialen Staging vorliegt (n=200), zeigt sich, dass insgesamt 89,0 % der 200 Patienten in der protokollgerechten Therapiegruppe behandelt wurden. 22/200 (11,0%) der begutachteten Patienten wurden in abweichenden Therapiegruppen behandelt. 14 Patienten (7,0 %) erhielten zu wenig Chemotherapie und 8 Patienten (4,0 %) zu viel Chemotherapie (siehe Tabelle [6]).

Tabelle [6] Verschiebungen der Therapiegruppen für im zentralen Review begutachtete HD-Intervallpatienten (HD Intervall vs. HDI Review)

		TG 1	TG 2	TG 3	Gesamt
HD Intervall, wie therapiert:		99	40	61	200
Review-Ergebnis gesamt	RTG 1	91	4	2	97
	RTG 2	8	30	2	40
	RTG 3	0	6	57	63
	TG korrekt	91 (91,9%)	30 (75,0%)	57 (93,4 %)	178 (89,0%)
	Shift up (eine TG höher)	8 (8,1%)	6 (15,0%)	- - -	14 (7,0%)
	Shift down (eine TG tiefer)	- - -	4 (10,0%)	2 (3,3%)	6 (3,0%)
	Shift down 2 (zwei TG tiefer)	- - -	- - -	2 (3,3%)	2 (1,0%)

Verantwortlich für die TG-Verschiebungen waren nachfolgend aufgeführte diskrepante Einschätzungen des initialen Befalls zwischen den behandelnden Kliniken und dem zentralen Review. Bei den 14 Patienten mit zu wenig Chemotherapie wurde in den behandelnden Kliniken 7-mal kein Pleurabefall, 4-mal kein Perikardbefall und 3-mal kein Pleura- und Perikardbefall diagnostiziert. Bei den 8 Patienten mit zu viel Chemotherapie konnte im zentralen Review ein Befall folgender angegebener Lokalisationen nicht bestätigt werden: 3-mal für das Perikard, je 1-mal für Pleura, Lunge und Knochen sowie infradiaphragmal 2-mal für die Milz, 2-mal für die paraaortal- und 1-mal für die Milzhilusregion.

Bei Betrachtung nur der Patienten, die ohne Studienleitungsempfehlung therapiert wurden und für die eine retrospektive Referenzbefundung vorliegt (n=135) zeigt sich, dass insgesamt nur 83,7 % der 135 Patienten in der protokollgerechten Therapiegruppe behandelt wurden. Die Anzahl der Therapieabweichungen verschiebt sich nicht, jedoch der prozentuale Anteil. 22/135 (16,3%) begutachtete Patienten wurden in eine andere Therapiegruppe eingestuft. 14 Patienten (10,4 %) erhielten zu wenig Chemotherapie und 8 Patienten (5,9 %) zu viel Chemotherapie (siehe Tabelle [7]).

Tabelle [7] Verschiebungen der Therapiegruppen für retrospektiv begutachtete HD-Intervallpatienten (HD Intervall vs. HDI Review)

		TG 1	TG 2	TG 3	Gesamt
HD Intervall, wie therapiert:		65	26	44	135
Review-Ergebnis retrospektiv					
RTG 1		57	4	2	63
RTG 2		8	16	2	26
RTG 3		0	6	40	46
TG korrekt		57 (87,7%)	16 (61,5%)	40 (90,9%)	113 (83,7%)
Shift up (eine TG höher)		8 (12,3%)	6 (23,1%)	- - -	14 (10,4%)
Shift down (eine TG tiefer)		- - -	4 (15,4%)	2 (4,5%)	6 (4,4%)
Shift down 2 (zwei TG tiefer)		- - -	- - -	2 (4,5%)	2 (1,5%)

In der Studie HD 95 gab es im Vergleich zur o. g. Ausführungen wesentlich seltener Abweichungen von der protokollgerechten Chemotherapie, da die Empfehlungen der Studienleitung meist noch bei der Therapie berücksichtigt werden konnten. Insgesamt erhielten 6 /1018 (0,6%) Patienten zu wenig Chemotherapie und 12 /1018 (1,2%) Patienten zu viel Chemotherapie (siehe Tabelle [8]). D.h. es erhielten weniger als 2% der Patienten eine suboptimale Chemotherapie.

Tabelle [8] Abweichungen von der protokollgerechten Chemotherapie in der Studie HD 95

	TG 1	TG 2	TG 3	Gesamt
HD 95, TG=RTG, lt. Studienleitung/Protokoll	407	268	343	1018
davon Chemotherapie korrekt	397 (97,5%)	262 (97,8%)	341 (99,4 %)	1000 (98,2%)
davon zu wenig Chemotherapie (je 2 Zyklen zu wenig)	0	4 (1,5%)	2 (0,6 %)	6 (0,6%)
davon zu viel Chemotherapie (je zwei Zyklen zu viel)	10 (2,5%)	2 (0,8%)	0	12 (1,2%)

4.4 Vergleich der Strahlentherapiestratifizierungen in den Studien HD 95, HD Intervall und HDI Review

In die Analyse der Strahlentherapiestratifizierungen können nur die Patienten eingehen, für die nach applizierter Chemotherapie eine Strahlentherapie-stratifizierung durchgeführt wurde. Patienten mit Progress oder Tod vor der Strahlentherapiestratifizierung können keiner Stratifizierungsgruppe zugeordnet werden und wurden aus diesen Analysen ausgeschlossen. Für 6 Patienten der Studie HD Intervall konnten keine Angaben zur applizierten Strahlentherapiedosis recherchiert werden. Diese bleiben hier ebenfalls unberücksichtigt.

In den Studien HD 95, HDI und HDI Review wurde mit annähernd gleicher Häufigkeit auf die Bestrahlung verzichtet. In der Studie HD Intervall wurde im Vergleich zur Studie HD 95 weniger häufig mit 35 Gy bestrahlt, hingegen häufiger mit 30 und 20 Gy. Die HD Intervall-Referenzbegutachtung bestätigte die erhöhte Rate niedriger Strahlendosen in der Studie HD Intervall, stratifizierte jedoch deutlich häufiger Patienten in die Gruppe der 35 Gy-Bestrahlungen und weniger Patienten für 30 Gy-Bestrahlungen, siehe Tabelle [9] und Abbildung [6].

Tabelle [9] Strahlentherapiestratifizierungen in den Studien HD 95, HD-Intervall HDI Review

RT-Stratifizierung	HD 95	HDI	HDI Review
nur OP	9 (0,9%)	4 (1,8%)	4 (2,0%)
Keine RT(CR nach Chemoth.)	224 (22,3%)	51 (23,1%)	49 (24,5%)
Bis 20 Gy	513 (51,1%)	121 (54,8%)	114 (57,0%)
Bis 30 Gy	45 (4,5%)	24 (10,9%)	3 (1,5%)
Bis 35 Gy	212 (21,1%)	21 (9,5%)	29 (14,5%)
Gesamt	1003* (100%)	221** (100%)	199*** (100%)

*) ohne 11 Pat. mit Progress und 4 verstorbene Patienten vor der Strahlentherapiestratifizierung

**) ohne 1 Pat. mit Progress vor Strahlentherapiestratifizierung und ohne 6 Patienten mit fehlenden Angaben zur Strahlentherapiestratifizierung

***) ohne 1 Pat. mit Progress vor Strahlentherapiestratifizierung

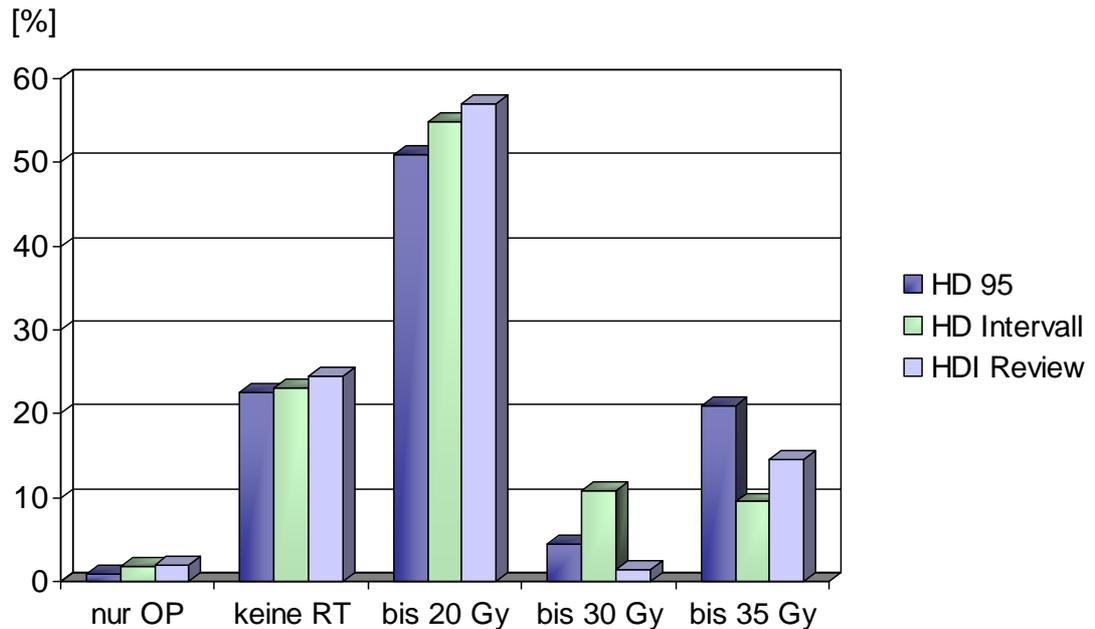


Abb. [6] Strahlentherapiestratifizierungen in den Studien HD 95, HD-Intervall und HDI Review

Der Vergleich der Strahlentherapiestratifizierungen soll aufgrund der stärkeren Ausprägung niedriger Therapiegruppen in der Studie HD Intervall im Vergleich zur Studie HD 95 sowie aufgrund verschiedener Behandlungsoptionen in den einzelnen Therapiegruppen beider Studien getrennt für die TG 1, TG 2 und TG 3 durchgeführt werden. Die Therapiegruppenzuordnungen beziehen sich auf die Review-Therapiegruppen (siehe Kapitel 3).

In der Review-Therapiegruppe 1 wurde in der Studie HD Intervall im Vergleich zur Studie HD 95 deutlich häufiger auf die Bestrahlung verzichtet und häufiger mit 30 Gy bestrahlt. Mit 20 Gy wurden hingegen weniger Patienten bestrahlt (siehe Tabelle [10] und Abb. [7]).

Die Referenzbegutachtung bestätigte einen erhöhten Anteil an Verzicht auf Bestrahlungen in der HD Intervallstudie, stratifizierte jedoch mehr Patienten für 20 Gy und weniger Patienten für 30 Gy-Bestrahlungen (siehe Tabelle [11] und Abb. [7]).

Tabelle [10] Strahlentherapiestratifizierungen in der Review-TG 1 für die Studien HD 95, HD-Intervall und HDI Review

RT-Stratifizierung	HD 95	HDI	HDI Review
Ohne Chemo- und Radioth.	9 (2,2%)	4 (4,2%)	4 (4,4%)
Keine RT(CR nach Chemoth.)	117 (28,7%)	40 (41,7%)	41 (45,6%)
Bis 20 Gy	226 (55,5%)	37 (38,5%)	40 (44,4%)
Bis 30 Gy	26 (6,4%)	10 (10,4%)	2 (2,2%)
Bis 35 Gy	29 (7,1%)	5 (5,2%)	3 (3,3%)
Gesamt	407 (100%)	96 (100%)	90 (100%)

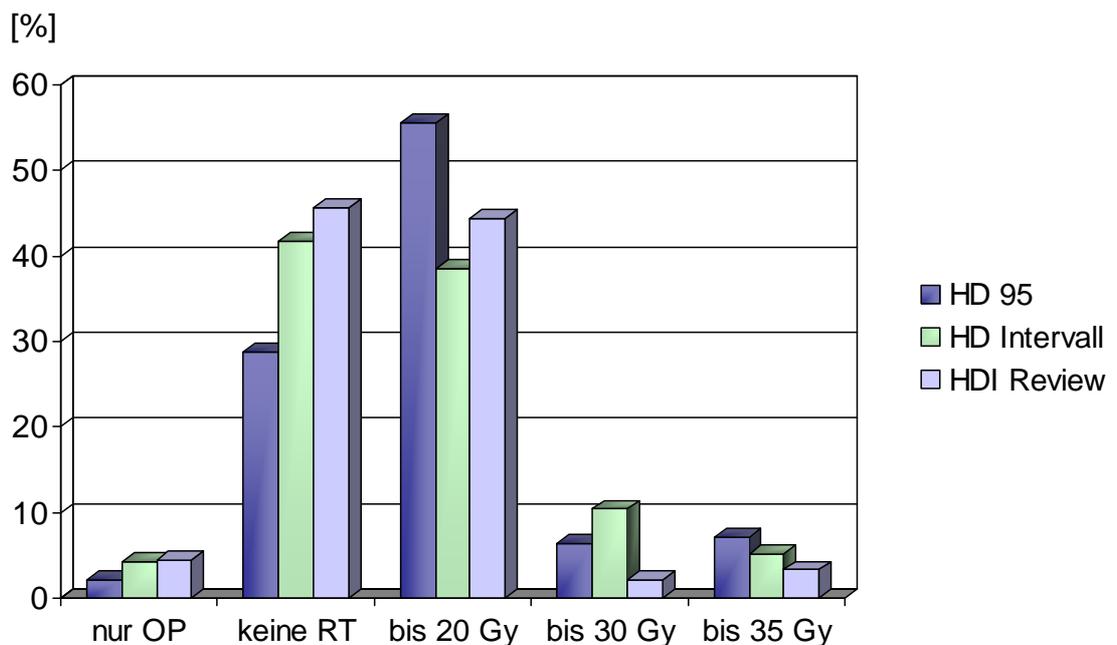


Abb. [7] Strahlentherapiestratifizierungen in der Review-TG 1 für die Studien HD 95, HD-Intervall und HDI Review

In den Review-Therapiegruppen 2 und 3 gibt es ebenfalls deutliche Unterschiede in den Strahlentherapie-Stratifizierungen zwischen beiden Studien. Diese bleiben auch bestehen, wenn nicht bestrahlte Patienten (diese Option bestand nur in der Studie HD 95) und mit 20 Gy bestrahlte Patienten als gemeinsame Gruppe betrachtet

werden. In der Studie HD 95 wurde erheblich öfter mit bis zu 35 Gy bestrahlt als in der Studie HD Intervall (siehe Tabelle [11] und Abb. [8]).

Schwierig ist die Bewertung der Protokollkonformität der nicht bestrahlten Patienten der TG 2 und 3 in der HD Intervallstudie. Da 6 Patienten mit Verzicht auf die Strahlentherapie nach den Protokolldefinitionen der Studie HD 95 korrekt behandelt worden wären, wurden sie auch im Rahmen von HDI Review als korrekt behandelt eingestuft.

Andererseits wurden 5 HD-Intervallpatienten der TG 2 und 3 als korrekt behandelt bewertet, bei denen postchemotherapeutisch eine komplette Remission bestätigt werden konnte und die entsprechend dem Studienprotokoll HD Intervall mit 20 Gy bestrahlt wurden.

Auf die später folgenden Analysen der Behandlungsergebnisse hat die Akzeptanz des Verzichts auf die Strahlentherapie bei Patienten der TG 2 und 3 keinen Einfluss, da nicht bestrahlte Patienten der TG 2 und 3 beider Studien dabei unberücksichtigt bleiben.

Insgesamt wurden im Vergleich zur Studie HD 95 mehr Patienten der HD Intervallstudie mit 20 und 30 Gy bestrahlt und weniger mit 35 Gy. HDI Review bestätigte den erhöhten Anteil an 20 Gy-Bestrahlungen, ermittelte jedoch weniger Strahlentherapiestratifizierungen für 30 Gy-Bestrahlungen und mehr für 35 Gy-Bestrahlungen, siehe Tabelle [11] und Abb. [8].

Tabelle [11] Bestrahlungsdosis-Verteilungen in der TG 2 und 3 für die Studien HD 95, HD-Intervall und HDI Review

Bestrahlung	HD 95	HDI	HDI Review
Keine RT	107 (18,0%)	8 (7,9%)	6 (6,0%)
Bis 20 Gy	288 (48,3%)	69 (68,3%)	71 (71,0%)
<i>Keine RT / 20 Gy</i>	<i>395 (66,3%)</i>	<i>77 (76,2%)</i>	<i>77 (77,0%)</i>
Bis 30 Gy	19 (3,2%)	11 (10,9%)	1 (1,0%)
Bis 35 Gy	183 (30,7%)	13 (12,9%)	22 (22,0%)
Gesamt	596 (100%)	101 (100%)	100 (100%)

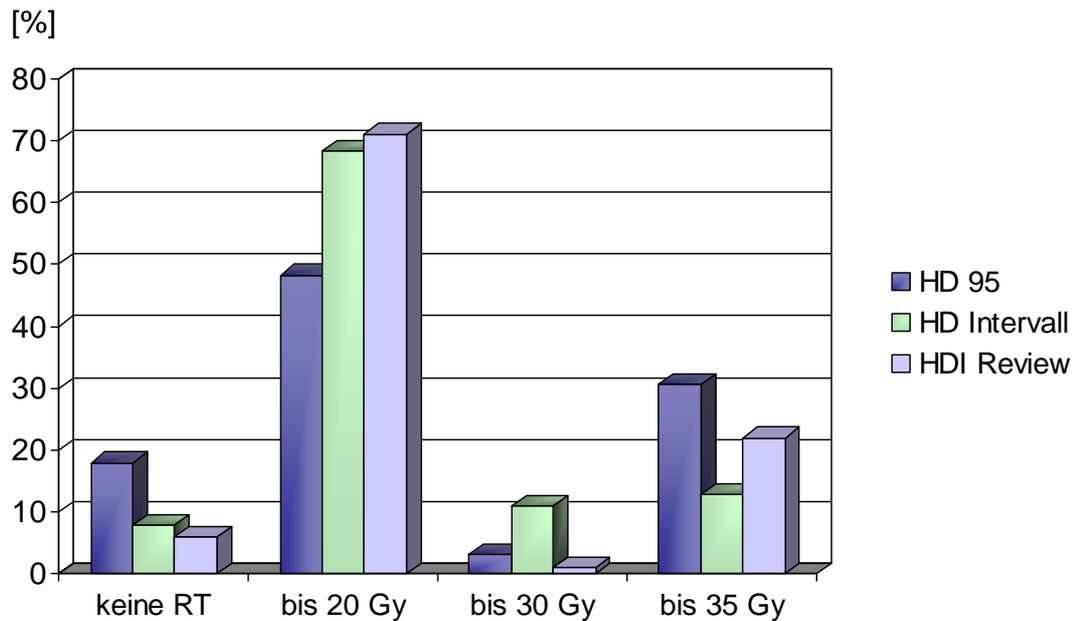


Abb. [8] Bestrahlungsdosis-Verteilungen in den Review-TG 2 und 3 für die Studien HD 95, HD-Intervall und HDI Review

4.5 Protokollkonformität der applizierten Strahlentherapiedosen in den Studien HD 95 und HD Intervall

Für insgesamt 200 HD Intervall-Patienten konnte postchemotherapeutisch das Ansprechen auf die Chemotherapie ausgewertet und im zentralen Review eine Strahlentherapiestratifizierung vorgenommen werden.

Das Ergebnis des zentralen Reviews zeigte, dass insgesamt 79,7 % der Patienten mit der korrekten Dosis bestrahlt wurden, 12,7 % der Patienten erhielten eine zu hohe Strahlendosis und 7,6 % der Patienten eine zu geringe Bestrahlungsdosis (siehe Tabelle [12]). Insgesamt erhielten somit 20,3 % der HD-Intervallpatienten eine suboptimale Strahlentherapie.

Tabelle [12] Strahlentherapiestratifizierung für alle Patienten mit zentralem Review (HD Intervall vs. HDI Review)

		HDI, begutachtete Patienten					
		nur OP	Ø RT	bis 20 Gy	bis 30 Gy	bis 35 Gy	Gesamt
Gesamt (therapiert)		4	46	103	23	21	197*
Review-Ergebnis gesamt	nur OP	4	0	0	0	0	4
	CR	0	41	6	1	1	49
	20 Gy	0	4	92	14	3	113
	30 Gy	0	0	0	3	0	3
	35 Gy	0	1	5	5	17	28
Korrekt bestrahlt/ nicht bestrahlt		4	41	92	3	17	157 (79,7%)
zu hoch bestrahlt		0	0	6	15	4	25 (12,7%)
zu wenig bestrahlt		0	5	5	5	0	15 (7,6%)

*) ohne 1 Pat. mit Progress bei Strahlentherapiestratifizierung und 2 Pat. ohne Angabe zur applizierten Strahlentherapiedosis

Für 149 HD Intervall-Patienten wurde das Ansprechen auf die Chemotherapie im zentralen Review retrospektiv beurteilt und eine Strahlentherapiestratifizierung vorgenommen. Für einen dieser Patienten ließ sich die applizierte Strahlendosis nicht ermitteln.

Die retrospektive Responsebeurteilung zeigte, dass insgesamt 73,6 % der Patienten mit der korrekten protokollgerechten Dosis bestrahlt wurden. 16,9 % der Patienten erhielten eine zu hohe Strahlendosis und 9,5 % der Patienten eine zu geringe Bestrahlungsdosis (siehe Tabelle [13]). Insgesamt erhielten somit 26,4 % der retrospektiv begutachteten HD-Intervallpatienten eine suboptimale Strahlentherapie.

Tabelle [13] Strahlentherapie-dosis-Verteilungen der für retrospektiv begutachtete HD-Intervallpatienten (HD Intervall vs. HDI Review)

		HDI, begutachtete Patienten				
		Ø RT	bis 20 Gy	bis 30 Gy	bis 35 Gy	Gesamt
Gesamt (therapiert)		31	80	20	17	148
Review- Ergebnis retrospektiv	Ø RT	27	6	1	1	35
	20 Gy	3	69	14	3	89
	30 Gy	0	0	0	0	0
	35 Gy	1	5	5	13	24
Korrekt bestrahlt		27	69	0	13	109 (73,6%)
zu hoch bestrahlt		0	6	15	4	25 (16,9%)
zu wenig bestrahlt		4	5	5	0	14 (9,5%)

In der Studie HD 95 gab es im Vergleich zur Studie HD Intervall deutlich weniger Abweichungen von der protokollgerechten Strahlentherapie-stratifizierung. 18 / 993 (1,8%) Patienten erhielten trotz Empfehlung keine bzw. eine zu gering dosierte Strahlentherapie und 15 / 993 (1,5%) Patienten eine zu hoch dosierte Strahlentherapie (siehe Tabelle [14]). Insgesamt erhielten somit 3,3 % der Patienten eine suboptimale Strahlentherapie.

Tabelle [14] Abweichungen von der protokollgerechten Strahlentherapie-dosis in der Studie HD 95

	nur OP	Ø RT	bis 20 Gy	bis 30 Gy	bis 35 Gy	Gesamt
HD 95, RT-Stratifizierung lt. Studienleitung/ Protokoll	9	226	512	45	211	1003*
davon RT-Dosis korrekt	9	215	495	43	198	960 (95,7%)
davon unzureichende RT			Ø RT: 9**	20 Gy: 1	20 Gy: 4 30 Gy: 4	18 (1,8%)
davon mit erhöhter RT-Dosis		15 Gy: 1 20 Gy: 9 30 Gy: 1	20 Gy: 1 35 Gy: 2	35 Gy: 1		15 (1,5%)
davon mit verlaufsbedingten Abweichungen			5 Progresse vor/bei RT		5 Progresse vor/bei RT	10 (1,0%)

*) ohne 11 Patienten mit Progress und 4 verstorbene Patienten vor Strahlentherapie-stratifizierung

***) bei 5/9 Patienten Ablehnung der RT durch Patienten bzw. Eltern

4.6 Protokollkonformität der applizierten Bestrahlungsfelder in den Studien HD 95 und HD Intervall

Neben den in den letzten 4 Kapiteln analysierten applizierten Chemotherapie- und Strahlentherapieintensitäten in der Studie HD Intervall wurde bei der retrospektiven Referenzbegutachtung auch die Anzahl der applizierten Bestrahlungsfelder bewertet. Entsprechend dem im Kapitel 3.1 beschriebenen Vorgehen bei der Evaluierung wurden bei 172 /202 Patienten (85,1%) eine korrekte Anzahl an Bestrahlungsfeldern appliziert, bei 14 Patienten (6,9%) zu wenige Bestrahlungsfelder und bei 16 Patienten (7,9%) zu viele Bestrahlungsfelder, einschließlich der Betrachtung nicht bestrahlter Patienten.

Wird ausschließlich das Ergebnis des retrospektiven Reviews betrachtet, so hatten 106 /135 Patienten (78,5%) eine korrekte Anzahl an Bestrahlungsfeldern, 13 Patienten (9,6%) zu wenige Bestrahlungsfelder und 16 Patienten (11,8%) zu viele Bestrahlungsfelder (siehe Tabelle [15]).

Tabelle [15] Übersicht über Protokollkonformität der Anzahl der applizierten Bestrahlungsfelder in der Studie HD Intervall

Anzahl und Prozent		Zentrales Review		Bemerkung
		Retrospektiv	Gesamt	
Anzahl der applizierten Bestrahlungsfelder	korrekt	106 (78,5%)	172 (85,1%)	
	zu wenige	13 (9,6%)	14 (6,9%)	davon 3 Pat. ohne RT
	zu viele	16 (11,8%)	16 (7,9%)	davon 8 Pat. mit CR im Review (Ø RT)
Gesamt		135 (100%)	202* (100%)	

*) 200 Einschätzungen aus zentralen Stadium-Reviews. Zusätzlich 2 Patienten ohne Stadium-Review, aber mit Empfehlung zum Verzicht auf RT im postchemotherapeutischen Review.

In der Studie HD 95 wurden 3 Patienten mit einer zu geringen Anzahl an geplanten und realisierten Bestrahlungsfeldern registriert (Auslassung von Befallslokalisationen). Einschließlich der 9 Patienten, die trotz Strahlentherapieempfehlung nicht bestrahlt wurden, hatten somit 12 von 984 (1,2%) Patienten zu wenige Bestrahlungsfelder. 11 / 984 (1,1%) Patienten wurden trotz Empfehlung zum Verzicht auf Strahlentherapie bestrahlt und hatten damit zu viele Bestrahlungsfelder, siehe Tabelle [16]). Insgesamt hatten somit 2,3% der Patienten eine suboptimale Anzahl an Bestrahlungsfeldern.

Die tatsächlich realisierten Strahlentherapiefelder wurden anhand von Feldkontrollaufnahmen für den größten Teil der HD 95 Patienten von der Referenzstrahlentherapeutin geprüft. Diese Auswertungen - die zum Teil weitere

Abweichungen von der Protokolltherapie offenbarten (und nicht für die Studie HD Intervall vorliegen) - sind jedoch nicht Gegenstand vorliegender Analysen.

Tabelle [16] Übersicht über Abweichungen von der protokollgerechten Anzahl der Bestrahlungsfelder in der Studie HD 95

Anzahl und Prozent		HD 95		Bemerkung
Anzahl der applizierten Bestrahlungsfelder	korrekt	970	(97,7%)	
	zu wenige	12	(1,2%)	davon 9 Pat. ohne RT
	zu viele	11	(1,1%)	alle Pat. ohne applizierte RT
Gesamt		993	(100%)	

4.7 Protokollkonformität für die Gesamttherapie in den Studien HD95 und HD Intervall

Bei Betrachtung der Therapiekombination aus Chemo- und Strahlentherapie erhielten von den 209 HD Intervallpatienten mit zentralem Review (Stadium und/oder RT) 133 (63,6%) eine protokollgerechte korrekte Therapie und 63 (30,1%) eine vom Protokoll in mindestens einer Komponente abweichende Therapie. Für 15 Patienten (7,2%) war die Therapie nicht vollständig evaluierbar (siehe Tabelle [17]). Von 155 Patienten mit retrospektivem zentralem Review (Stadium und/oder RT) erhielten 84 (54,2%) eine korrekte Therapie und 62 Patienten (40,0%) Therapien mit Protokollabweichung. Bei 11 Patienten (7,1%) war mindestens eine Therapiekomponente nicht evaluierbar.

In der Studie HD 95 traten mit 51 / 1018 (5,0%) deutlich weniger Protokollabweichungen auf, hier erhielten 95,0 % der Patienten eine korrekte Protokolltherapie.

Eine Auflistung über die Therapieabweichungen ist in Tabelle [18] zusammengestellt.

Tabelle [17] Übersicht über Protokollkonformität der Gesamttherapien in den Studien HD 95 und HD Intervall

Therapie	Anzahl der Patienten		
	HD 95	HDI-Retrospektiv	HDI-Gesamt
Gesamttherapie korrekt	967 (95,0%)	84 (54,2%)	133 (63,6%)
Gesamttherapie inkorrekt	51 (5,0%)	62 (40,0%)	63 (30,1%)
Gesamttherapie n.e.	0	9 (5,8%)	13 (6,2%)
Mindestens eine Therapiekomponente mit zu geringer Ausprägung	27 (2,7%)	33 (21,3%)	34 (16,3%)
Mindestens eine Therapiekomponente mit zu intensiver oder extensiver Ausprägung	27 (2,7%)	36 (23,2%)	36 (17,2%)
Erreichen einer kompletten Therapieintensität	991 (97,3%)	111 (71,6%)	160 (76,6%)
Gesamtanzahl der Patienten	1018 (100%)	155 (100%)	209 (100%)

Tabelle [18] Übersicht über Therapieabweichungen in den Studien HD 95 und HD Intervall

Therapieabweichungen	Anzahl der Patienten		
	HD 95	HDI-Retrospektiv	HDI-Gesamt
Chemotherapiedosis zu gering	6	14	14
Chemotherapiedosis zu hoch	12	8	8
Bestrahlungsdosis zu gering	18	14	15
Bestrahlungsdosis zu hoch	15	25	25
Anzahl der Bestrahlungsfelder zu gering	12	13	14
Anzahl der Bestrahlungsfelder zu hoch	11	16	16

In der Studie HD Intervall erhielten 160 / 209 (76,6%) der Patienten eine entsprechend dem Studienprotokoll komplette Therapie und 34 (16,3%) eine inkomplette Therapie.

Bei Betrachtung nur der retrospektiv begutachteten Patienten erhielten 111 / 155 (71,6%) eine komplette und 33 (21,3%) eine inkomplette Therapie.

In der Studie HD 95 erreichten hingegen 991 / 1018 Patienten (97,3%) eine komplette Protokolltherapie (siehe Tab. [18]).

Inkomplette Therapien bzw. Therapiekomponenten erhielten in der Studie HD Intervall weitestgehend Patienten, die erst retrospektiv ein zentrales Review erhielten. Bei 43 Patienten mit vollständigem Review vor Therapieabschluss wurde nur ein Patient abweichend vom Studienprotokoll behandelt - er wurde entgegen der Studienleitungsempfehlung nicht bestrahlt.

4.8 Vergleich des Overall Survival in der Studien HD 95 und HD-Intervall

Die mediane Beobachtungszeit für das Overall Survival beträgt für die Studie HD 95 9,5 Jahre und für die Studie HD Intervall 6,7 Jahre. In der Studie HD 95 sind insgesamt 35 Patienten verstorben (3,4%) und in der Studie HD Intervall 2 Patienten (0,9%), siehe Tabelle [19].

In Kaplan-Meier Überlebensanalysen erreichen beide Studien ein annähernd gleiches Gesamtüberleben (OS (5 J.) HD 95 vs. HD Intervall: 97,0% vs. 99,1%), siehe Abb. [9]. Eine statistische Analyse von Untergruppen ist bei der geringen Anzahl von 2 Ereignissen in der Studie HD Intervall (je einer aus der TG 1 und 3) nicht sinnvoll.

Tabelle [19] Beobachtungszeiten zum Overall Survival und Anzahl der lebenden und verstorbenen Patienten in den Studien HD 95 und HD Intervall

		HD 95	HDI
OS-Beobachtungszeit [Jahren]	Median [Min - Max]	9,5 [0,2 – 14,7]	6,7 [0,1 – 8,5]
	Anzahl der Pat.		
	Gesamt	1018	228
	lebt	983 (96,6%)	226 (99,1%)
	verstorben	35 (3,4%)	2 (0,9%)

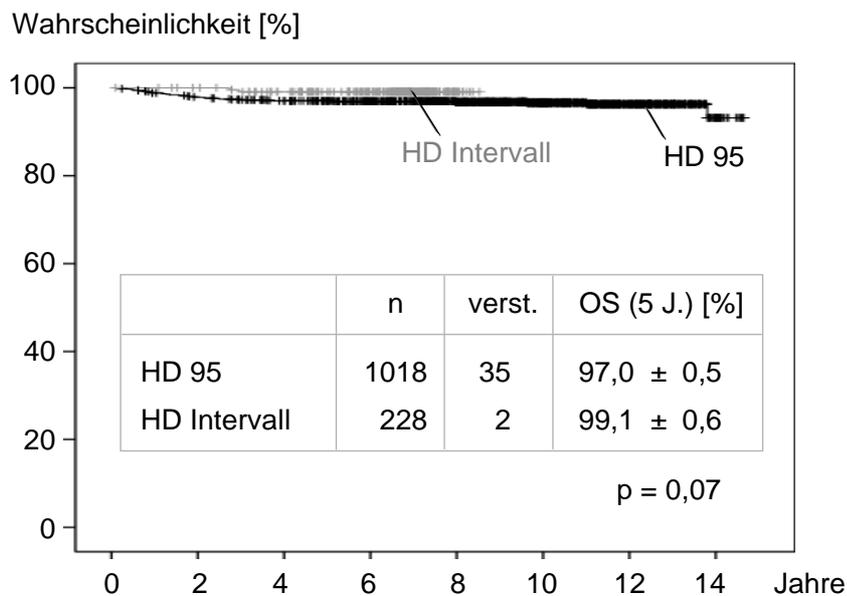


Abb. [9] Overall Survival in den Studien HD 95 und HD Intervall

4.9 Vergleich des Event Free Survival in den Studien HD 95 und HD-Intervall

Die mediane Beobachtungszeit für das Event Free Survival beträgt für die Studie HD 95 8,2 Jahre und für die Studie HD Intervall 6,4 Jahre (siehe Tabelle [20]). In der Studie HD 95 traten als Erstereignis 37 Progresse auf (3,6%), 66 Rezidive (6,5%) und 18 Zweitmalignome auf (1,8%). 6 Patienten sind nicht tumorrelevant verstorben (0,6%: 3 Unfälle, 2x septischer Schock und 1x atypische Enzephalitis unter Chemotherapie). 891 Patienten (87,5%) waren zum letzten Beobachtungszeitpunkt in erster kompletter Remission.

In der Studie HD Intervall traten 4 Progresse auf (1,8%), 23 Rezidive (10,1%) und 1 Zweitmalignom (0,4%). 200 Patienten der Studie HD Intervall befanden sich zum letzten Beobachtungszeitpunkt in erster kompletter Remission (87,7%), siehe Tabelle [20].

Tabelle [20] EFS-Beobachtungszeiten und Ereignisse in den Studien HD 95 und HD Intervall

		HD 95	HDI
Beobachtungszeit [Jahren]	Median [Min - Max] EFS	8,2 [0,1 - 14,5]	6,4 [0,1 – 8,5]
Anzahl der Pat.	Gesamt	1018	228
	in CR	891 (90,0%)	200 (87,7%)
	Prognose	37 (3,6%)	4 (1,8%)
	Rezidive	66 (6,5%)	23 (10,1%)
	Zweitmalignome	18 (1,8%)	1 (0,4%)
	Verstorben (nicht tumorrelevant)	6 (0,6%)	0

Das EFS betrug nach 5 Jahren für alle Patienten in der Studie HD 95 89,5% und in der Studie HD-Intervall 87,8% (siehe Abb. [10]).

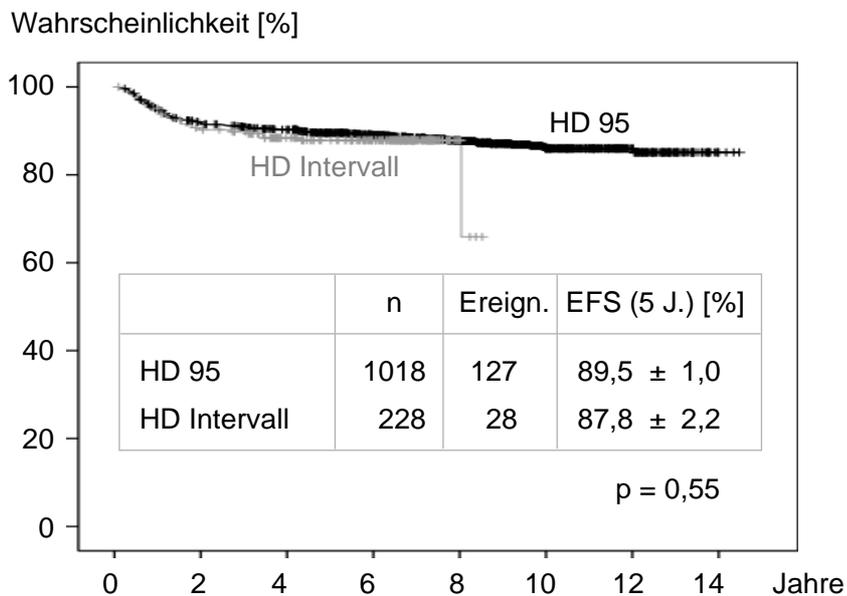


Abb. [10] EFS in den Studien HD 95 und HD Intervall

4.10 Vergleich der Time to Progression in den Studien HD 95 und HD-Intervall

In den Berechnungen für die Time to Progression (TTP) werden im Vergleich zum EFS Zweitmalignome und Todesfälle, die nicht die Hodgkinerkrankung als Todesursache haben, zensiert. Die mediane TTP-Beobachtungszeit weicht nur minimal von der EFS-Beobachtungszeit ab und entspricht den in Tabelle [21] angegebenen Werten.

Die 5-Jahres-TTP für alle Patienten ergab in der Studie HD 95 90,6% in der Studie HD Intervall 87,8% siehe Abb. [11].

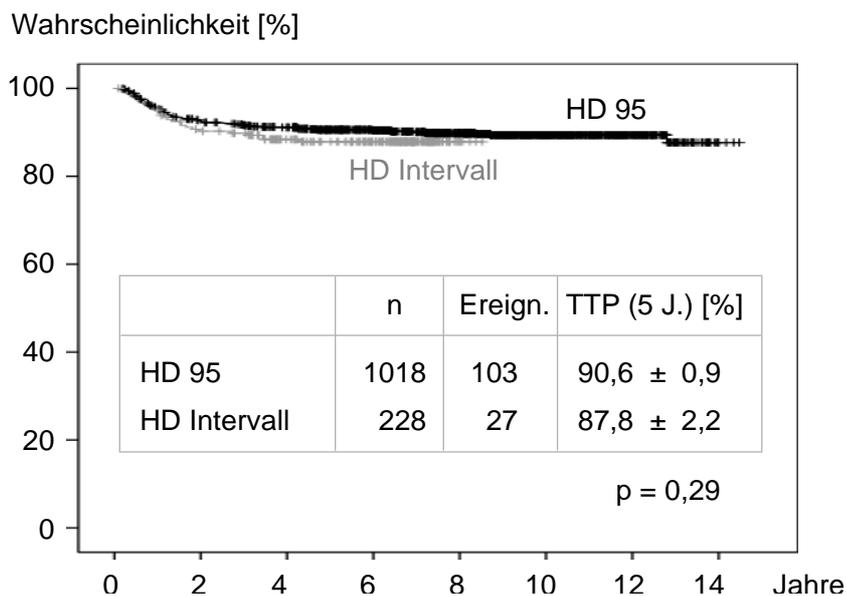


Abb. [11] TTP für alle Patienten in den Studien HD 95 und HD Intervall

Wie im Kapitel 3.2 erläutert ist ein Vergleich der Studien HD 95 und HD Intervall passender, wenn nur Patienten mit gleichen Behandlungsoptionen in die Analysen einbezogen werden. Da in der Studie HD Intervall ein Verzicht auf die Bestrahlung in den TG 2 und 3 nicht mehr vorgesehen war, sollen im Folgenden nur noch bestrahlte Patienten der TG 2 und 3 beider Studie HD 95 verglichen werden (Bezug auf Review-Therapiegruppen). Ausgeschlossen wurden sowohl 129 nicht bestrahlte HD 95-Patienten der RTG 2 und 3, als auch 8 nicht bestrahlte HD Intervallpatienten dieser Therapiegruppen. Weiterhin blieb ein HD-Intervallpatient ohne Angaben zur applizierten Strahlentherapie unberücksichtigt (unklar, ob bestrahlt). 28 HD-Intervallpatienten konnten aufgrund fehlender Stratifizierung in eine Review-Therapiegruppe nicht in die Analysen eingeschlossen werden.

Patienten mit Ereignissen unter der Therapie können weder der bestrahlten noch der nicht bestrahlten Gruppe zugeordnet werden und fallen ebenfalls bei diesen Analysen heraus.

In der Studie HD 95 gab es in den TG 2 und 3 insgesamt 17 Progresse und 4 Verstorbene unter Therapie. In der Studie HD Intervall gab es in den TG 2 und 3 kein Ereignis unter Therapie [siehe Tabelle 21].

Tabelle [21] Ausgeschlossene Patienten bei Vergleichen der Studien HD 95 und HD Intervall ohne nicht bestrahlte Patienten der TG 2 und 3

Ausgeschlossene Patienten	HD 95	HDI
Nicht bestrahlte Patienten in den TG 2 und 3	108	8
Keine Angabe, ob bestrahlt	0	1
Progresse unter Therapie in den TG 2 und 3	17	0
Verstorben im Therapiezeitraum in den TG 2 und 3	4	0
Kein zentrales Review (RTG unklar)	0	28
Gesamt	129 /1018 (12,7%)	37 (16,2%)

*) Todesursachen: 2x septischer Schock, 1 Encephalitis unklarer Genese, 1 tödlicher Verkehrsunfall

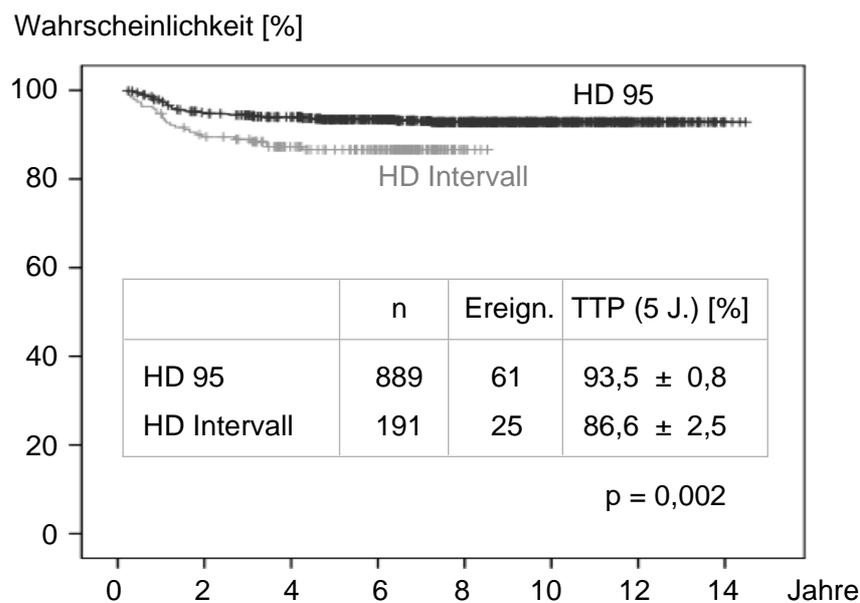


Abb. [12] TTP in den Studien HD 95 und HD Intervall ohne nicht bestrahlte Patienten in den TG 2 und 3

Die TTP ohne Berücksichtigung der nicht bestrahlten Patienten der TG 2 und 3 ergab für die Studie HD 95 93,5% und für die Studie HD Intervall 86,6%. Der Log-Rank-Test beider Gruppen ergab mit $p=0,002$ signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen, siehe Abb. [12].

4.11 TTP-Vergleich in den Review-Therapiegruppen der Studien HD 95 und HD-Intervall

Aufgrund der verschiedenen Therapien in den einzelnen Therapiegruppen beider Studien soll die TTP getrennt für die Review-Therapiegruppen 1, 2 und 3 ausgewertet werden. Wie im Kapitel 3.2 erläutert sollen dabei in den TG 2 und 3 nur die bestrahlten Patienten beider Studien berücksichtigt werden.

Patienten der RTG 1 haben in der Studie HD 95 eine signifikant bessere TTP als in der Studie HD Intervall (TTP (5 J.) HD 95 vs. HD Intervall: 95,0% vs. 86,4%, $p=0,003$). Für die RTG 2 und RTG 3 ergibt sich in beiden Studien eine annähernd gleiche TTP (siehe Tabelle [22]).

Tabelle [22] TTP für die RTG 1, 2 und 3 in den Studien HD 95 und HD Intervall, ohne nicht bestrahlte Pat. der TG 2 und 3

5-Jahres-TTP	HD 95			HD Intervall			p (log rank)
	N	Ereignis	TTP [%]	N	Ereignis	TTP [%]	
RTG 1	407	22	95,0 ± 1,1	97	13	86,4 ± 3,5	0,003
RTG 2	212	16	92,4 ± 1,8	33	2	93,4 ± 4,5	0,78
RTG 3	270	23	92,1 ± 1,7	61	10	83,2 ± 4,8	0,055

Um die Frage zu klären, welchen Einfluss bestrahlte bzw. nicht bestrahlte Patienten auf die TTP-Ergebnisse der TG 1 der HD-Intervallstudie hatten, wurden diese Gruppen getrennt verglichen. Es ergeben sich für bestrahlte HD-Intervallpatienten der TG 1 signifikant unterschiedliche TTP-Behandlungsergebnisse im Vergleich zu bestrahlten HD 95-Patienten (siehe Tabelle [23]).

Tabelle [23] TTP für nicht bestrahlte und bestrahlte Patienten der RTG 1 in den Studien HD 95 und HD Intervall

5-Jahres-TTP	HD 95			HD Intervall			p (log rank)
	N	Ereignis	TTP [%]	N	Ereignis	TTP [%]	
RTG 1, Ø RT	127	8	93,6 ± 2,2	44	6	86,2 ± 5,2	0,13
RTG 1, mit RT	280	14	95,6 ± 1,3	52	6	88,3 ± 4,5	0,04

4.12 TTP-Vergleich von HD 95-Patienten und HD Intervall-Patienten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des zentralen Reviews

In der Studie HD Intervall erhielten 44 Patienten zur Zeit ihrer Behandlung eine Beratung durch die Studienleitung sowohl zum initialen Staging als auch zur postchemotherapeutischen Responsebeurteilung und Strahlentherapiestratifizierung und damit adäquate Serviceleistungen durch die Studienzentrale wie die Patienten der Studie HD 95 (davon 1 Patient mit Progress bei Strahlentherapiestratifizierung). Bei Ausschluss von nicht bestrahlten Patienten der TG 2 und 3 gehen 40 Patienten in die Berechnungen ein.

Für 155 Patienten wurde erst retrospektiv im Rahmen des Projekts „Retrospektive Referenzbegutachtung HD Intervall“ ein zentrales Review zum prä- und/oder postchemotherapeutischen Status durchgeführt, d.h. deren Therapie wurde zumindest teilweise ohne vorherige Beratung durch ein Referenzzentrum durchgeführt. Bei Ausschluss der nicht bestrahlten TG 2 und 3-Patienten verbleiben 141 zu analysierende Patienten in der Auswertung (bei 9 Pat. war die RTG nicht evaluierbar und 5 der TG2 bzw. TG3-Patienten wurden nicht bestrahlt).

Die HD Intervall-Patientengruppen mit Review vorher und retrospektiv sollen mit der HD 95 Studie verglichen werden. In dieser waren für alle Patienten zentrale Referenzbegutachtungen der prä- und postchemotherapeutischen Bilder und eine Beratung zur Therapiestratifizierung durch die Studienleitung vorgesehen. Nur in Ausnahmefällen wurde das Beratungsangebot nicht angenommen - dokumentiert wurden diese Fälle jedoch nicht.

Sowohl HD Intervallpatienten mit retrospektivem Review als auch solche mit Review in der Behandlungsphase zeigen signifikant schlechtere TTP-Ergebnisse als HD 95

Patienten (TTP (5 J.) HD 95 vs. HDI_retro vs. HDI_vorher: 93,5% vs. 86,9% vs. 82,3%, siehe Abb. [13]).

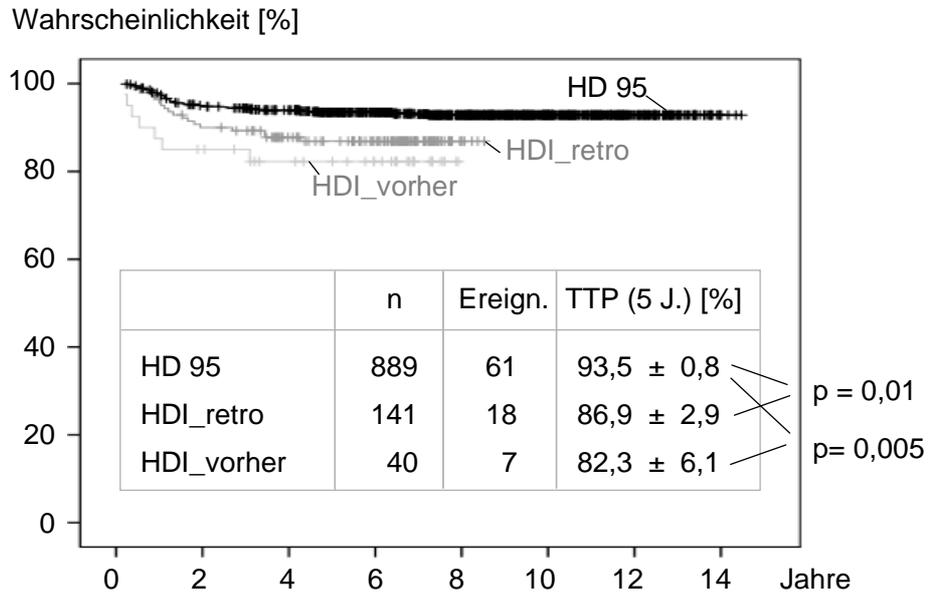


Abb. [13] TTP HD 95 vs. HDI_vorher vs. HDI_retro, ohne nicht bestrahlte Patienten der TG 2 und 3

Bei analogen Vergleichen nur für die RTG1 fällt auf, dass insbesondere Patienten mit zentralem Review in der Behandlungsphase schlechtere TTP-Ergebnisse erzielen (TTP (5 J.) HD 95 vs. HDI_retro vs. HDI_vorher: 95,0% vs. 89,3% vs. 71,8%, $p < 0,0001$ für HD95 vs. HDI_vorher, $p=0.04$ für HDI_retro vs. HDI_vorher, siehe Abb. [14]).

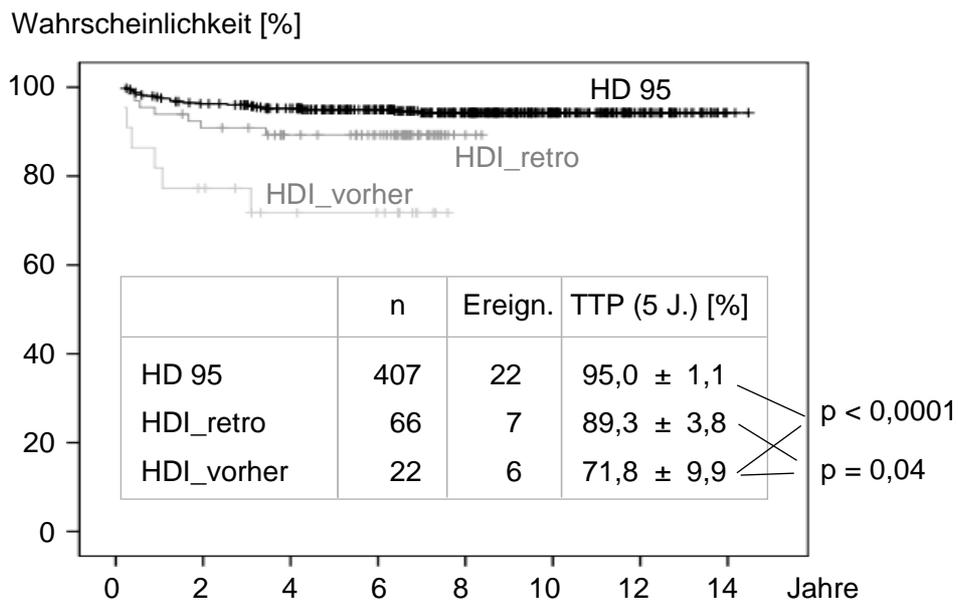


Abb. 14 TTP HD 95 vs. HDI_vorher vs. HDI_retro in der RTG 1

Die RTG 2 und 3 sollen aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen zusammen betrachtet werden. Signifikante TTP-Unterschiede ergeben sich zwischen der Studie HD 95 und der HDI_retro-Gruppe (TTP (5 J.) HD 95 vs. HDI_retro vs. HDI_vorher: 92,2% vs. 84,7% vs. 94,4%, $p = 0,05$ für HD 95 vs. HDI_retro).

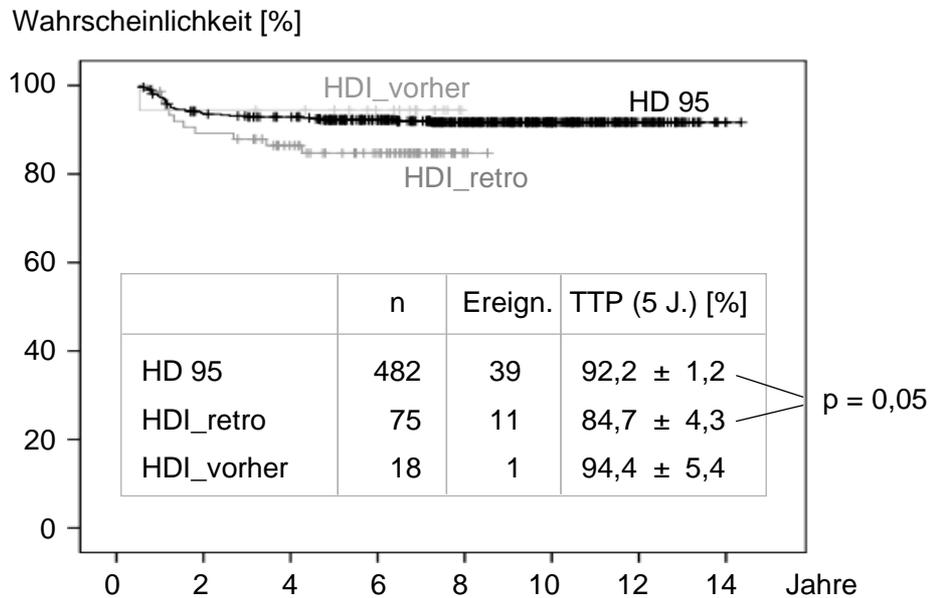


Abb. [15] TTP HD 95 vs. HDI_vorher vs. HDI_retro in den RTG 2+3, ohne nicht bestrahlte Patienten der TG 2 und 3

4.13 TTP-Vergleich von HD 95-Patienten und HD Intervall-Patienten in Abhängigkeit von der Vollständigkeit der Therapie

Um den Einfluss der Therapievollständigkeit auf die Behandlungsergebnisse in den Studien HD 95 und HD Intervall zu analysieren, wurden Patienten mit kompletter Therapie mit Patienten mit inkompletter Therapie in beiden Studien verglichen.

Inkomplett behandelte Patienten zeigen in beiden Studien signifikant schlechtere TTP-Ergebnisse im Vergleich zu den komplett behandelten Patienten der gleichen Studie (je $p=0,02$, siehe Abb. [16]).

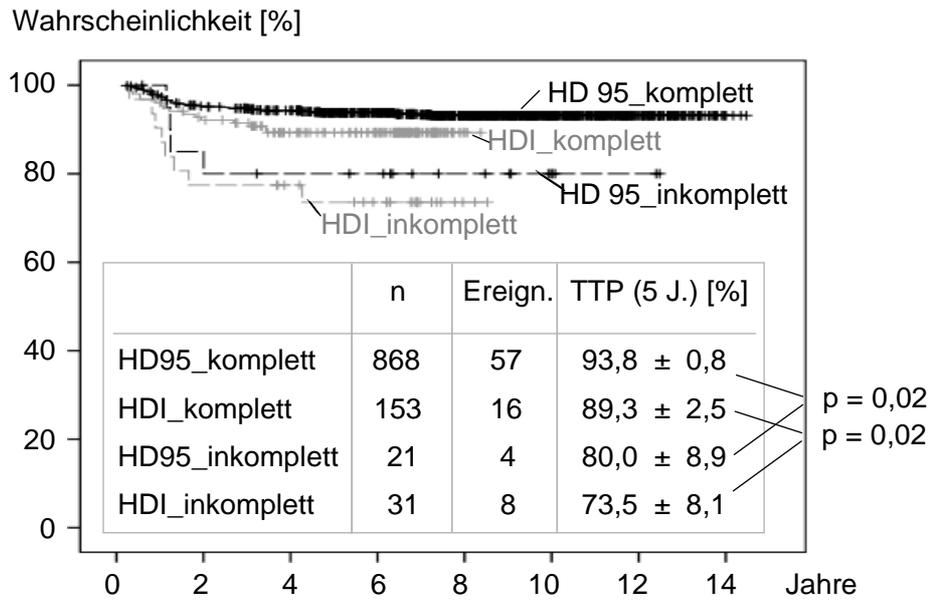


Abb. [16] TTP HD95_komplett vs. HDI_komplett vs. HD95_inkomplett vs. HDI_inkomplett, ohne nicht bestrahlte Patienten der RTG 2 und 3

Für die TG 1 zeigen sich signifikant schlechtere TTP-Ergebnisse für komplett behandelte HD Intervallpatienten im Vergleich zu komplett behandelten HD 95-Patienten (HD 95_komplett vs. HDI_komplett: 95,1% vs. 89,0%, $p=0,04$). Inkomplett behandelte HD Intervallpatienten schneiden schlechter ab als komplett behandelte HD Intervallpatienten, siehe Abb. [17].

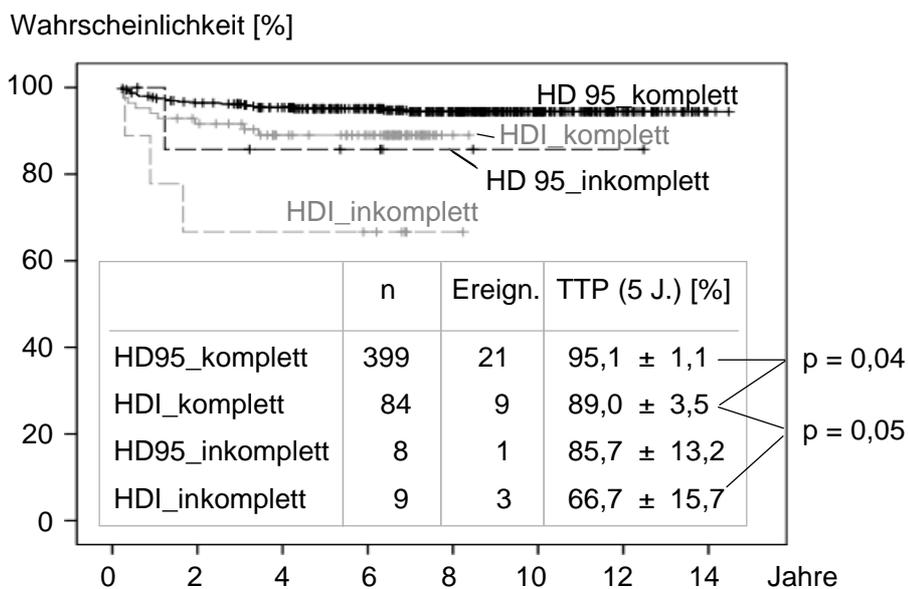


Abb. [17] TTP HD95_komplett vs. HDI_komplett vs. HD95_inkomplett vs. HDI_inkomplett für die RTG 1

Auch in der RTG 2 und 3 schneiden inkomplett behandelte Patienten schlechter ab als komplett behandelte Patienten, eine signifikante Differenz wird jedoch nur innerhalb der Studie HD 95 erreicht ($p=0,046$), siehe Abb. [18].

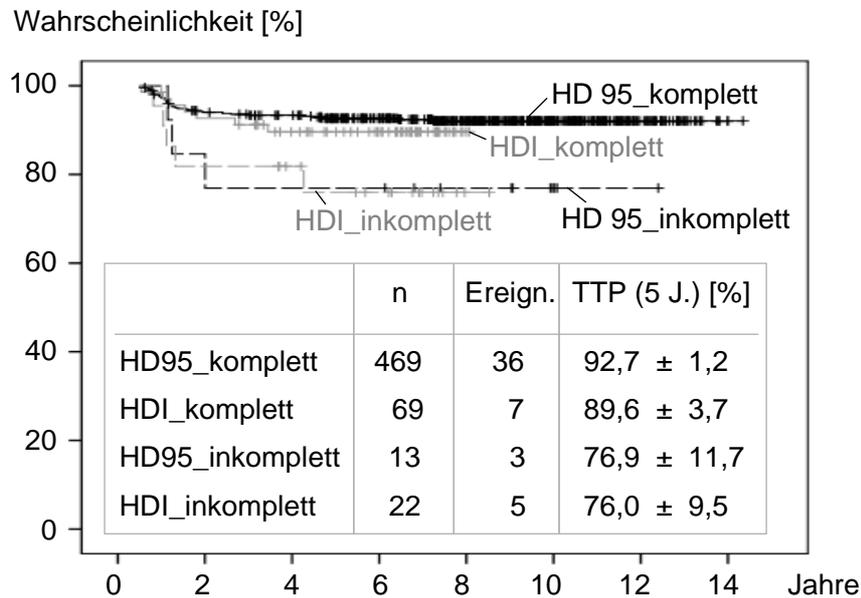


Abb. [18] HD95_komplett vs. HDI_komplett vs. HD95_inkomplett vs. HDI_inkomplett für die RTG 2+3, ohne nicht bestrahlte Patienten der RTG 2 und 3

4.14 Analyse der Protokollkonformität für Progresse und Rezidive in der Studie HD Intervall

In der Studie HD Intervall gab es 4 Progresse: einen Progress unter Chemotherapie (TG 1), zwei weitere nach der Chemotherapie bei Annahme einer kompletten Remission und Verzicht auf Strahlentherapie (beide TG 1) und einen Progress in der TG 2 nach 20 Gy Bestrahlung. Für drei der Progress-Patienten fand zum Zeitpunkt ihrer Behandlung eine Rücksprache mit der Studienleitung statt, sie wurden protokollgerecht behandelt. Für eine Patientin der TG 1 mit Verzicht auf Strahlentherapie wurde bei der retrospektiven Referenzbegutachtung eine vom Protokoll abweichende Therapie festgestellt. Entgegen dem schriftlichen postchemotherapeutischen Befundbericht der Klinik, in dem eine komplette Remission der vorbestehenden Tumormanifestationen im Hals- und Mediastinalbereich dokumentiert ist, wurden retrospektiv Reststrukturen diagnostiziert, die über „minimale Residuen“ eindeutig hinausgingen.

Für die 23 Rezidive (10 in der TG 1, 3 in der TG 2 und 10 in der TG 3) liegt für 20 ein zentrales Review vor.

Bei 4 Patienten (alle TG 1) wurde zum Zeitpunkt ihrer Behandlung die Therapiestratifizierung mit der Studienleitung abgestimmt, sie wurden protokollgerecht behandelt.

Für 9 Patienten konnte retrospektiv eine protokollgerechte Therapie bestätigt werden (3 x TG 1, 6 x TG 3).

Für zwei Patienten der TG 2 wurde retrospektiv ein Perikardbefall diagnostiziert, der eine Therapiegruppenerhöhung in die TG 3 zur Folge gehabt hätte. Beide Patienten wurden mit 30 Gy bestrahlt, hätten laut Studienprotokoll bei einem Resttumorvolumen von über 50 ml jedoch regional bis 35 Gy erhalten müssen. Bei einem der beiden Patienten fehlte weiterhin die Bestrahlung der Zwerchfellrecessusregion.

Für zwei Patienten wurde die TG bestätigt (TG 1 und TG 3), jedoch nicht die Bestrahlungsdosis von 20 Gy. Sie hätten nach Studienprotokoll bei einem Resttumorvolumen von über 50 ml in dieser Region mit 35 Gy bestrahlt werden müssen.

Bei 3 Patienten (1 aus TG 1, 2 aus TG 3) wurden in der retrospektiven Referenzbefundung zusätzliche Befallslokalisationen gefunden, die weder in den eingegangenen Patientenunterlagen zum initialen Befall noch in der Dokumentation der bestrahlten Regionen angegeben waren. Daher ist hier von einer unzureichenden Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes auszugehen (1x Zwerchfellrecessus, 1x Zwerchfellrecessus und Thoraxwandbefall rechts peripher und 1x supraklavikulär/axillär links nicht bestrahlt).

Für einen TG 1-Patienten mit Befall nur zervikal rechts und postchemotherapeutisch Verzicht auf Strahlentherapie lagen uns nur Bilder für andere Körperregionen vor - der Halsbereich wurde initial und postchemotherapeutisch nur sonographisch untersucht. Somit konnte bei diesem Patienten zwar die Therapiegruppe bestätigt, aber nicht die postchemotherapeutische Responsebeurteilung durchgeführt werden. Für einen TG 2-Patienten waren die Bilder von der Klinik nicht mehr beschaffbar. Für eine Patientin der TG 3 waren keine Bilder aus der Hauptbefallsregion beschaffbar, so dass kein zentrales Review erfolgen konnte.

Eine tabellarische Zusammenstellung der Einzelfallanalysen ist der Tabelle [24] zu entnehmen:

Tabelle [24] Einzelfallanalysen für Progresse und Rezidive der Studie HD Intervall hinsichtlich ihrer Protokollkonformität

	TG 1	TG 2	TG 3	Protokoll-gerechte Therapie?	Review	Abweichung vom Studienprotokoll
Progresse	2	1		Ja	vorher	keine
	1			nein	retrospektiv	nicht bestrahlt (20 Gy)
Rezidive	4			ja	vorher	Keine
	3		6	Ja	retrospektiv	keine
		1		nein	retrospektiv	TG 2 => TG 3, 30 => 35 Gy
		1		nein	retrospektiv	TG 2 => TG 3, 30 => 35 Gy, Bestrahlungsfeld zu klein
	1		1	nein	retrospektiv	20 => 20/35 Gy
	1		2	nein	retrospektiv	Bestrahlungsfeld zu klein
	1	1	1	?	Nein	nicht beurteilbar
Gesamt	13	4	10			

Zusammenfassend wurden 3 von 4 Patienten mit Tumorprogress der Studie HD Intervall protokollgerecht behandelt (75%) sowie 13 von 23 Rezidivpatienten (56,5%). Für 1 von 4 Patienten mit Tumorprogression (25 %) und für 7/23 Rezidivpatienten (30 %) wurden Abweichungen von der Protokolltherapie festgestellt. Für 3 /23 Rezidivpatienten konnte kein zentrales Review durchgeführt werden (13%). In der TG 1 wurden 3 / 13 Progress- bzw. Rezidivpatienten nicht protokollgerecht behandelt, in der TG 2 2 / 4 und in der TG 3 3 /10 Patienten.

4.15 Risikofaktorenanalyse in der Studie HD Intervall

Zur Evaluation von Risikofaktoren, die die Behandlungsergebnisse negativ beeinflusst haben könnten, wurden verschiedene mögliche Einflussvariablen für unterschiedliche Patientengruppen zunächst in univariaten Cox-Regressionen hinsichtlich der TTP getestet. Die ermittelten Hazard Ratios (HR) bei signifikanten Tests sind in Tabelle [25] angegeben.

Tabelle [25] HR bei signifikanten Ergebnissen in univariaten Cox Regressionen, Tests für verschiedene Patientengruppen

HR bei signifikanten Ergebnissen in univariaten Cox Regressionen	HD95+ HDI	HD95*+ HDI*	HDI	HDI*	HDI nur retro	HDI, kompl. Th.
Sex: männl. vs. weibl.	1,94	2,65	2,74	2,74	-	5,88
Extranod. Befall: ja vs. nein	1,75	-	-	-	-	-
B-Symptomatik: ja vs. nein	1,88	-	-	-	-	-
Therapie inkomplett: ja vs. nein	2,14	3,58	2,5	2,64	3,32	

*) ohne nicht bestrahlte Patienten der RTG 2 und 3

In multivariaten TTP-Cox Regressionen mit dem Einschluss-Prinzip wurden die in univariaten Tests signifikanten Variablen aufgenommen. Die Ergebnisse der multivariaten Tests für die verschiedenen Patientengruppen sind in Tabelle [26] dargestellt. Keine der in univariaten Tests signifikanten Testvariablen fielen bei den multivariaten Tests aus den Berechnungen heraus. In beiden Studien zusammen erwiesen sich das männliche Geschlecht, der extranodale Befall, die B-Symptomatik und die inkomplette Therapie als signifikante Risikofaktoren. In der Studie HD Intervall blieben das männliche Geschlecht und die inkomplette Therapie Risikofaktoren für das TTP-Behandlungsergebnis. Bei Betrachtung nur der 151 ausreichend intensiv behandelten HD Intervallpatienten ist nur das männliche Geschlecht, bei Betrachtung nur der Patienten mit retrospektivem Review ist nur die inkomplette Therapie ein signifikanter Risikofaktor (Tabelle [25]).

Tabelle [26] Ergebnisse der multivariaten Cox Regression für verschiedene Patientengruppen

Multivariate Cox Regressionen	eingehende Variablen	Signifikant bleibende Variablen	Hazard Ratio
HD 95 + HDI	männl. Geschlecht	männl. Geschlecht	1,9
	E-Befall	E-Befall	1,5
	B-Symptomatik	B-Symptomatik	1,7
	inkomplette Therapie	inkomplette Therapie	2,3
HD 95* + HDI*	männl. Geschlecht	männl. Geschlecht	2,6
	inkomplette Therapie	inkomplette Therapie	3,7
HDI	männl. Geschlecht	männl. Geschlecht	2,7
	inkomplette Therapie	inkomplette Therapie	2,7
HDI*	männl. Geschlecht	männl. Geschlecht	2,6
	inkomplette Therapie	inkomplette Therapie	2,7

*) ohne nicht bestrahlte Patienten der TG 2 und 3

Zur Überprüfung, ob sich die ermittelten Risikofaktoren in einzelnen RTG auffällig häufen, wurde deren Verteilung in den einzelnen RTG beider Studien geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle [27] dargestellt. Auffällig ist eine Häufung männlicher Patienten in der RTG 3.

Der prozentuale Anteil an HD Intervallpatienten mit retrospektivem Review nimmt mit höherer Therapiegruppe zu. Der Anteil an Patienten mit inkompletter Therapie ist in der Studie HD Intervall mit 10,0% in der RTG 1 am geringsten und am häufigsten mit 27,5% in der RTG 2. In der RTG 3 hatten 20,7% der Patienten eine inkomplette Therapie.

Tabelle [27] Häufigkeitsverteilungen potentieller Risikofaktoren in den einzelnen RTG der Studien HD 95 und HD Intervall.

	HD 95			HDI Review		
	RTG1	RTG2	RTG3	RTG1	RTG2	RTG3
Patienten	407 (100%)	268 (100%)	343 (100%)	90 (100%)	40 (100%)	58 (100%)
Sex						
männlich	226 (55,5%)	138 (51,5%)	186 (54,2%)	49 (50,5%)	16 (40,0%)	45 (71,4%)
weiblich	181 (45,5%)	130 (48,5%)	157 (45,5%)	48 (49,5%)	24 (60,0%)	18 (28,6%)
B-Sympt.						
nein	405 (99,5%)	207 (77,2%)	84 (22,5%)	87 (96,7%)	23 (57,5%)	16 (27,6%)
B-Sympt.	2 (0,5%)	61 (22,8%)	259 (75,5%)	3 (3,3%)	17 (42,5%)	42 (72,4%)
Review						
vor Therapieabschluss				21 (23,3%)	11(27,5%)	11(19,0%)
retrospektiv				60 (66,7%)	28(70,0%)	47(81,0%)
Therapie						
komplett	399 (98,0%)	259 (96,6%)	333 (97,1%)	78 (86,7%)	27(67,5%)	45(77,6%)
inkomplett	8 (2,0%)	9 (3,4%)	10 (2,9%)	9 (10,0%)	11(27,5%)	12(20,7%)

5 Diskussion

5.1 Der Studienvergleich im historischen Zusammenhang

Der Vergleich der multizentrischen Studien HD 95 und HD Intervall ist ein historischer Vergleich. Seit 1978 wurden an Morbus Hodgkin erkrankte Kinder und Jugendliche in Deutschland in konsekutiven multizentrischen Studien behandelt, wobei neue Therapieempfehlungen einer Studie jeweils auf die Ergebnisse der vorangegangenen Studien aufbauten. Seit der Studie DAL-HD 82 wurden 10-Jahres-Überlebensraten von über 95 % erreicht (Schellong, 1996). Für die Nachfolgestudien rückte daher die Vermeidung von Spätfolgen durch vorsichtige Rücknahme der Therapieintensität - bei Erhalt der hohen Heilungsraten - in den Mittelpunkt des Interesses. Ein optimales Ergebnis bei der Behandlung von Erkrankungen mit günstiger Prognose bedeutet gerade für Kinder und Jugendliche, dass mit möglichst wenig und gering toxischer Chemotherapie, mit möglichst niedrigen Bestrahlungsdosen und kleinen Bestrahlungsfeldern oder gar Verzicht auf Bestrahlung höchstmögliche Heilungsraten erzielt werden. Dies ist jedoch eine Gratwanderung, da mit der Reduktion der Therapieintensität zur Vermeidung von Toxizitäten und Spätfolgen das Risiko für ein Rezidiv steigt.

Die Studienleitungen der pädiatrischen Morbus-Hodgkin-Studien erstellten in Zusammenarbeit mit Studienkommissionen die Therapieprotokolle, standen für Beratungen der Kliniken in jedem Einzelfall zur Verfügung, dokumentierten die Therapierealisierungen und führten statistische Analysen durch. In der Studie DAL-HD 90 wurde erstmals ein zentrales Review zum initialen Staging und zur Therapieresponseevaluation anhand zugesandter Bildgebung eingeführt (Dieckmann et al., 2004). So entstanden Erfahrungs- und Kompetenzzentren mit umfangreicher Koordinierungs- und Beratungsfunktion in vielen Fragen der Diagnostik und Therapie.

Die so genannten „Therapieoptimierungsstudien“ hatten nicht nur die systematische Verbesserung der Behandlungsstrategien zum Ziel, sondern waren und sind auch ein Instrument der Qualitätssicherung. Es wurde gezeigt, dass die Verschmelzung von Krankenversorgung, Forschung und Qualitätssicherung in diesen Studien funktioniert hat.

In der studienfreien „HD Intervallphase“ übernahm die ehemalige HD 95 Studienleitung Beratungen nur noch bei schwierigen Therapieentscheidungen, dokumentierte aber vorsorglich alle eingehende Patientenunterlagen und -daten. Eine klinische Studie im eigentlichen Sinne war die „Studie“ HD Intervall nicht. Da

aber dennoch retrospektiv Auswertungen durchgeführt wurden, wird sie im Rahmen dieser Arbeit der sprachlichen Übersichtlichkeit halber als Studie HD Intervall bezeichnet.

Bei den deutsch-österreichischen pädiatrischen Morbus-Hodgkin-Therapiestudien DAL-HD 78-90 erforderte die begrenzte Anzahl an Neuerkrankungen bzw. teilnehmenden Studienpatienten vergleichsweise lange Studienlaufzeiten, um eine für die Beantwortung der Studienfrage erforderlichen Anzahl an Patienten zu rekrutieren. Randomisierte Studienfragestellungen erschienen damals nicht realisierbar. In den 90er Jahren konnten während der Laufzeit der Studien DAL-HD 90 und GPOH-HD 95 neue Teilnehmerländer wie die Schweiz, Schweden, Norwegen, Dänemark und die Niederlande für die multizentrischen Studien gewonnen werden. Erst mit der GPOH-HD 2002 Pilotstudie wurden dann - wie in der heutigen Studienlandschaft etabliert - randomisierte Fragestellungen im Studiendesign verankert (Körholz et al., 2004). Damit widerspiegelt die Studientradition der pädiatrischen Morbus-Hodgkin-Studien recht gut den historischen Trend in Deutschland. Die methodischen Grundlagen einer klinischen Studie und insbesondere die Randomisation als Basiselement des Therapievergleichs wurden bereits 1937 von Sir Austin Bradford Hill beschrieben (Hill, 1937). Es dauerte jedoch noch bis zum Ende des 20. Jahrhunderts, bis evidenzbasierte Methoden in der Medizin allgemein anerkannt und etabliert waren (Weiß, 2005).

Historische Studienvergleiche sind nur hinreichend fundiert, wenn sie auf annähernd gleichen Rahmenbedingungen basieren. Die möglichen Einflussfaktoren sind ausgesprochen vielfältig. Variieren können z.B. teilnehmende Kliniken oder Ärzte, Studienleiter, Referenzdiagnostiker und -pathologen oder diagnostische Methoden in der Pathologie und Radiodiagnostik.

5.2 Patientenanzahl und Teilnehmerkliniken

In der vorliegenden Arbeit werden die Behandlungsergebnisse von 1018 Patienten der Studie GPOH-HD 95 mit den Ergebnissen von 228 Patienten der zeitlich direkt nachfolgenden Studie HD Intervall verglichen. Alle teilnehmenden Kliniken der Studie HD Intervall waren auch Teilnehmer der Studie HD 95. Allerdings brachten nicht alle teilnehmenden Kliniken der Studie HD 95 auch Patienten in die Studie HD Intervall ein. Insbesondere kleinere Kliniken hatten bei der kurzen Laufzeit der HD-Intervall-Studie geringere Chancen, Patienten einzubringen. Von den 42 Kliniken, die in der

Studie HD 95 jeweils 10 Patienten und mehr behandelt hatten (insgesamt 74% aller Patienten) haben 38 Kliniken (90,5%) auch Patienten in die Studie HD Intervall eingebracht. Etwas weniger Patienten wurden aus den Niederlanden, Dänemark, Schweden und Norwegen gemeldet. Bei der geringen Patientenzahl ist jedoch anzunehmen, dass hier am ehesten statistische Schwankungen die registrierten Unterschiede in der prozentualen Verteilung der Patienten auf in- oder ausländische Kliniken bewirken. Bei eindeutig definierten Studienregeln sollten diese statistischen Schwankungen keinen maßgeblichen Einfluss auf die Behandlung der Patienten haben. Auch wurden die Einschätzungen des Stagings und der Strahlentherapie-stratifizierungen in den teilnehmenden Kliniken durch die Referenzbegutachtung im Rahmen dieser Arbeit geprüft, so dass die statistischen Analysen auf einheitliche Bewertungsmaßstäbe aufbauen können.

Die Anzahl der Patienten pro Jahr lag in der Studie HD 95 durchschnittlich bei 170 Patienten (1018 Patienten in 6 Jahren), in der Studie HD Intervall bei 175 Patienten pro Jahr (228 in 1,3 Jahren). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass analog zur Studie HD 95 annähernd alle an Morbus Hodgkin erkrankten Kinder und Jugendlichen unter 16 Jahren im Studien-Einzugsgebiet der Studienzentrale gemeldet wurden. Patienten im Alter von 16 bis unter 18 Jahren wurden zur Laufzeit beider Studien auch in internistischen Studien behandelt. Der Anteil dieser Patientengruppe ist in beiden Studien nahezu gleich (16,1% in HD 95 und 15,4% in HD Intervall).

Im Rahmen des Projekts „Retrospektive Referenzbegutachtung HD Intervall“ konnte für 200 /228 Patienten (87,7%) ein zentrales Review zum initialen Staging und/oder zur Strahlentherapiestratifizierung ermittelt werden. Nur für 17 Patienten konnten keine Bilder organisiert werden. Dieser doch recht hohe Prozentsatz weist auf eine sehr gute Studienarbeit in der pädiatrischen Onkologie hin und insbesondere auch auf eine hervorragende Zusammenarbeit der Studienleitung HD 95 mit den behandelnden Kliniken.

5.3 Patientencharakteristika

Bei den biologisch begründeten Patientencharakteristika unterscheiden sich die Geschlechterverteilungen und der Anteil an Patienten mit B-Symptomatik nur geringfügig in den Studien HD 95 und HD Intervall. Hinsichtlich der Altersverteilung gab es in der Studie HD Intervall eine leichte Verschiebung sowohl von jüngeren, als auch von älteren Patienten zu den mittleren Altersgruppen zwischen 10 und 16

Jahren im Vergleich zur Studie HD 95. Da nach den Ergebnissen der Vorgänger-Studie (Schellong et al., 1999) und der Studie HD 95 die Behandlungsergebnisse keine Altersklassenabhängigkeit zeigten ist davon auszugehen, dass diese statistischen Schwankungen die Fragestellung dieser Arbeit nicht beeinflussen.

Die Histologieverteilung zeigt deutliche Unterschiede zwischen den Studien HD 95 und HD Intervall, wobei insbesondere der lymphozytenreiche Subtyp (LR) in der Studie HD Intervall häufiger vertreten ist (HD 95 0,6% vs. HD Intervall 3,9 %), der nodulär sklerosierende Subtyp (NS) hingegen weniger häufig (HD 95 66,8 % vs. HD Intervall 58,3%). Eine Erklärung für diese Verschiebung ließ sich nicht finden, bei der geringen Patientenzahl kommen möglicherweise statistische Schwankungen in Frage.

Der in der Studie HD 95 als Risikofaktor evaluierte NS2-Subtyp (Dörffel et al., 2002) ist in der Studie HD Intervall signifikant seltener vertreten (HD 95 12,4% vs. HD Intervall 4,8%, $p=0,001$). Hierfür könnte die Ursache in einem geringeren Anteil an durchgeführten histologischen Subtypisierungen liegen bzw. an einem geringeren Anteil an referenzhistologischen Begutachtungen insgesamt. In der Studie HD 95 lagen für 584 /1018 Patienten (57,4%) Referenzhistologiebefunde vor, in der Studie HD Intervall lediglich für 60 /228 Patienten (26,3 %). Aufgrund des geringen Anteils an vorliegenden Referenzhistologien soll in dieser Arbeit auf die Bewertung von histologischen Subtypen als eventuelle Risikofaktoren verzichtet werden.

Da für die in der Studie HD 95 ermittelten Risikofaktoren B-Symptome, männliches Geschlecht und NS2-Histologie (Dörffel et al., 2002) in der HD-Intervallstudie gleiche oder geringere Häufigkeiten registriert wurden, scheint in dieser Hinsicht für die Gesamtgruppe der HD-Intervallpatienten kein erhöhtes Risiko vorzuliegen.

5.4 Stadien- und Therapiegruppenstratifizierungen

Die Analyse der Therapiegruppenverteilung ergab für die Studie HD Intervall im Vergleich zur Studie HD 95 eine Verschiebung zugunsten der prognostisch günstigen TG 1. Dies wurde weitestgehend durch die retrospektive Referenzbegutachtung bestätigt.

Auch die Stadienverteilungen unterschieden sich deutlich in beiden Studien. Insbesondere fällt ein höherer Anteil an Stadium IA-Patienten in der Studie HD Intervall auf, der beim retrospektiven Review bestätigt wurde. Da bei nur einer befallenen Tumorlokalisation das Fehlerpotential in der radiologischen Diagnostik der

behandelnden Kliniken verhältnismäßig gering sein dürfte, wird das häufigere Vorkommen des Stadiums I in der HD-Intervallstudie am ehesten auf statistische Schwankungen zurückzuführen sein. Es könnte jedoch auch der zunehmende Einsatz von neuen diagnostischen Verfahren wie z.B. der PET- bzw. PET-CT-Untersuchung (Körholz et al., 2004) diese Verschiebung beeinflusst haben, z.B. durch Ausschluss eines Befalls bei gering vergrößerten, im CT und MRT fraglich befallenen Lymphknoten, die sich im PET negativ darstellten.

Ein größeres Fehlerpotential für die Stadieneinteilungen scheint hingegen die Einschätzung des extranodalen Befalls - und hier insbesondere des Pleura- und Perikardbefalls - zu bergen. Laut Studienprotokoll HD 95 (das auch für die Diagnostik in der HD Intervallphase weiter galt) war ein Perikardbefall dann anzunehmen, wenn das Lymphom engen Kontakt zur Herzoberfläche auf Ventrikelhöhe hat oder ein Perikarderguss besteht. Ein Pleurabefall wird z.B. als Einwachsen des Mediastinaltumors in die Brustwand beschrieben (Dörffel et al., 1995). Unklar ist, inwieweit diese Definitionen von den Radiodiagnostikern in den behandelnden Kliniken konsequent angewendet wurden, inwieweit diese Spezifika in den schriftlichen Radiologiebefunden beschrieben wurden und ob es bei der Stadienfestlegung in den Kliniken eine enge Zusammenarbeit der Pädiatrischen Onkologen mit den Radiodiagnostikern gab. Für die Patienten hat die Einschätzung des extranodalen Befalls eine entscheidende Bedeutung für die Festlegung des Stadiums und der daraus resultierenden protokollgerechten Therapiegruppe. In der Studie HD 95 konnten durch ein frühzeitiges zentrales Review zusätzlich diagnostizierte Pleura- und Perikardbefälle (12,6% bzw. 7,6%) noch bei der Therapiestratifizierung berücksichtigt werden. Bei HD Intervallpatienten mit retrospektivem Review führten primär nicht diagnostizierte Pleura- und Perikardbefälle (9,0% bzw. 7,5%) oft zu einer inkorrekten Stadien- bzw. Therapiegruppenzuordnung und somit zu einer unzureichenden Chemotherapieintensität.

In der Studie HD Intervall wurden 22 von 200 Patienten (11,0%) durch das zentrale Review in eine andere Therapiegruppe eingestuft. Bei Bezug nur auf die 135 retrospektiv begutachteten Patienten, die ohne Beratung durch ein Referenzzentrum therapiert wurden, bleiben die 22 Umgruppierungen bestehen und es ergibt sich ein prozentualer Anteil von 16,3%.

Das Fehlen einer Studienzentrale führte somit für etwa jeden sechsten Patienten ohne Studienleitungsberatung zu einer suboptimalen Chemotherapie. 14 Patienten (10,4 %) erhielten weniger Chemotherapie und 8 Patienten (5,9 %) mehr Chemotherapie als protokollgemäß vorgesehen war.

Auch in der Studie HD 95 gab es Abweichungen von der protokollgerechten Chemotherapie, wobei strikt unterschieden wurde zwischen therapiebedingten und nicht therapiebedingten Protokollabweichungen. Therapieabweichungen, die aufgrund von Toxizitäten oder Unverträglichkeiten erforderlich waren, wurden nicht als „Protokollverletzungen“ gewertet. Entgegen den Empfehlungen der Studienleitung (also nicht therapiebedingte Abweichungen) erhielten in der Studie HD 95 6 von 1018 Patienten (0,6%) zu wenig Chemotherapie und 12 Patienten (1,2%) zu viel Chemotherapie. Damit wurden weniger als 2 % der Patienten suboptimal therapiert.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei konsequenter Beratung durch eine Studienzentrale viele Protokollabweichungen vermeidbar sind. Während eine zu niedrig dosierte Chemotherapie das Rezidivrisiko erhöht, können durch zu hohe Chemotherapieintensitäten verstärkt Toxizitäten und Spätfolgen induziert werden. Darauf wird später detaillierter eingegangen.

Sowohl in der Studie HD 95, als auch in deren Vorgängerstudie Studie DAL-HD 90 wurde ein deutlicher Einfluss der Studienzentrale auf die Therapiegruppenstratifizierung festgestellt. In der Studie HD 95 wurde die Therapiegruppenzuordnung bei 122 von 997 begutachteten Patienten (12,2 %) nach Referenzbegutachtung durch die Studienleitung geändert. In der Studie DAL-HD 90 wurden 76 von 571 Patienten (13,3%) beim zentralen Review in der Studienleitung einer anderen Therapiegruppe zugeordnet, davon 67 Patienten einer höheren Therapiegruppe (60 aufgrund eines zusätzlich diagnostizierten extranodalen Befalls) und 9 Patienten einer tieferen Therapiegruppe (Dieckmann et al., 2002). In beiden Studien wurde mit der Therapiegruppenkorrektur noch zeitgerecht eine protokollgerechte Chemotherapieintensität in die Wege geleitet. Das Ergebnis der HD Intervall-Referenzbegutachtung hinsichtlich der Chemotherapieintensitäten stimmt somit gut mit den Ergebnissen der beiden vorangegangenen multizentrischen pädiatrischen Morbus-Hodgkin-Studien mit zentralem Referenzzentrum überein.

5.5 Strahlentherapiestratifizierungen

Eine ähnliche Situation ergibt sich bei Betrachtung der applizierten Strahlentherapiedosen. In der RTG 1 wurde in der Studie HD Intervall im Vergleich zur Studie HD 95 deutlich häufiger auf die Bestrahlung verzichtet, weniger mit 20 Gy bestrahlt und häufiger mit 30 Gy. In den RTG 2 und 3 war in der Studie HD Intervall im Vergleich zur Studie HD 95 ein deutlicher Trend zu niedrigeren Bestrahlungsdosen erkennbar (siehe Tabellen [10] und [11]). Für 148 HD-Intervallpatienten mit retrospektivem Review zur Strahlentherapiestratifizierung zeigte sich, dass lediglich 109 Patienten (73,6%) mit der korrekten protokollgerechten Dosis bestrahlt wurden. 14 Patienten (9,5%) erhielten eine zu geringe Strahlendosis und 25 Patienten (16,9%) eine zu hohe Bestrahlungsdosis. Das heißt, dass etwa jeder vierte Patient ohne Studienleitungsberatung eine suboptimale Strahlentherapiedosis erhielt.

In der Studie HD 95 erhielten 1,8 % der Patienten eine zu gering dosierte Strahlentherapie und 1,5 % eine zu hoch dosierte, insgesamt erhielten 3,3 % eine suboptimale Strahlentherapie. Analog zu den Betrachtungen hinsichtlich der Chemotherapie kann festgestellt werden, dass ein zentrales Referenzzentrum erheblich zur Therapieoptimierung beitragen kann. Zu geringe Strahlentherapieintensitäten erhöhen das Risiko für Rezidive und zu hohe Strahlentherapiedosen vergrößern das Risiko für Zweittumoren oder für radiogene Spätschäden.

Im Rahmen der retrospektiven Referenzbegutachtung wurde neben den Strahlentherapiedosen auch die Anzahl der applizierten Bestrahlungsfelder bewertet. Eine korrekte Anzahl an applizierten Bestrahlungsfeldern hatten demnach 78,5 % der Patienten mit retrospektivem Review, zu wenige Bestrahlungsfelder 9,6% der Patienten und zu viele Bestrahlungsfelder 11,8% der Patienten (siehe Tabelle [15]). Somit hatte etwa jeder 5. Patient ohne Studienleitungsberatung eine suboptimale Anzahl an Bestrahlungsfeldern.

Im Vergleich dazu hatten in der Studie HD 95 12 Patienten (1,2%) zu wenige und 11 Patienten (1,1%) zu viele Bestrahlungsfelder und somit 2,3% der Patienten eine suboptimale Anzahl an Bestrahlungsfeldern.

Die in Kapitel 3 beschriebene Methodik zur Einschätzung der Bestrahlungsfelder könnte im Einzelfall auch durch Fehler der dokumentierten Bestrahlungsregionen beeinflusst sein. Im Rahmen dieses Projekts war jedoch eine zusätzliche Kontrolle

der Bestrahlungsfelder durch Anforderung und Begutachtung von Feldkontrollaufnahmen nicht möglich. Der Anteil der recherchierten Abweichungen in der Anzahl der Bestrahlungsfelder erscheint plausibel, da auch in der Studie HD 95 bei insgesamt 19% der Patienten mehr bzw. weniger Lokalisationen von der Studienleitung im Vergleich zu den von den Kliniken gemeldeten Befallslokalisationen diagnostiziert wurden.

Auch in der Literatur sind differierende Responsebeurteilungen von Referenzzentren und behandelnden Kliniken und publiziert. Thiesse et al. berichten über 40% größere Unstimmigkeiten bei Tumor-Responsebeurteilungen, obwohl klare Empfehlungen für das Vorgehen bei der Evaluation definiert waren. Die Hauptursachen lagen einerseits in Fehlern bei der Messung der Tumolvolumina und andererseits in Fehlern bei der Target-Auswahl. Die Autoren schlussfolgern, dass ein unabhängiges Referenzzentrum bei jeder klinischen Studie erforderlich ist (Thiesse et al., 1997). Hopper et al. berichten über 15% Inter- und 6% Intraobservariabilitäten bei der Messung von Tumorgrößen in der CT-Bildgebung (Hopper et al., 1996) und Fletcher et al. über Interobservariabilitäten bei der Befundung von CT-Untersuchungen des Hals- und Thoraxbereiches beim pädiatrischen Morbus Hodgkin (Fletcher et al., 1999).

In den Studien der German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 und HD11 (1998-2002) wurden bei der zentralen prospektiven Bestrahlungsplanung die initialen Bildgebungen mit den von den behandelnden Kliniken dokumentierten Befallslokalisationen verglichen. In der Studie HD10 (frühe Stadien) wurden bei 49% der Patienten (593/1214) und in der Studie HD11 (intermediäre Stadien) bei 67% der Patienten (936/1397) mehr bzw. weniger Befallslokalisationen diagnostiziert als von den behandelnden Kliniken angegeben. Dies führte zu einer Vergrößerung des Bestrahlungsfeldes für 891 (34%) und zu einer Verkleinerung für 82 (3%) der insgesamt 2611 Patienten beider Studien. Das Stadium änderte sich bei 41 Patienten (2%). Für 93 Patienten (4%) ergab sich durch die Änderung von Stadien und Risikofaktoren eine Änderung des Studienprotokolls (Eich et al., 2004a).

In der Studie HD12 wurden in der zentralen Referenzbeurteilung bei 814 von 2607 CT-Untersuchungen (31%) differierende Befallslokalisationen gefunden, die bei 5% der Patienten (17/371) zu Stadienänderungen führten (Eich et al., 2004b).

Am häufigsten traten in den Studien HD10 und HD11 Diskrepanzen bei der Beurteilung des unteren Mediastinum (23%) auf, gefolgt von unterschiedlichen Einschätzungen der infraklavikulären (17%), hoch zervikalen (16%), supraklavikulären (13%) und Lungenhilus-Lymphknoten (13%) (Eich et al., 2004a).

In den publizierten Ergebnissen der EORTC Studie 20884 für fortgeschrittene Stadien wird von Diskrepanzen bei der Beurteilung des initialen Befalls für ein Drittel der Patienten berichtet. 47% der 135 evaluierten Patienten zeigten größere Protokollverletzungen bei der Realisierung der Strahlentherapie, hauptsächlich das Bestrahlungsvolumen betreffend (Aleman et al., 2005).

Ein direkter Vergleich der genannten Publikationen mit der vorliegenden Arbeit ist nicht möglich, da hier nicht die Ausdehnung der Bestrahlungsfelder, sondern deren Anzahl evaluiert wurde. In der Studie HD Intervall hatten von 14 Patienten mit zu vielen Bestrahlungsfeldern 3 Patienten keine Bestrahlung. Bei den anderen 11 Patienten fehlte 5-mal die Zwerchfellrecessusregion, 3-mal die Bestrahlung des supraklavikulären Befalls, 2-mal des axillären Befalls. 2-mal wurde der laterale Pleura- bzw. Thoraxwandbefall nicht bestrahlt und je 1-mal fehlte die Bestrahlung der jugulären und inguinalen Lymphknoten. Von den 16 Patienten mit zu vielen Bestrahlungsfeldern wurden 8 Patienten der TG 1 trotz CR bestrahlt. Bei den anderen 8 Patienten wurden 4-mal die Zervikalregion, 2-mal die Supraklavikularregion und je 1-mal die Axilla, das Mediastinum, die Zwerchfellrecessusregion und die Milz zu viel bestrahlt. Auffällig ist die Tumorlokalisierung in der Zwerchfellrecessusregion, die in den Publikationen der GHSG nicht erwähnt ist. In der Studie HD 95 wurde diese Lokalisation bei 9% der Patienten als Befallsregion diagnostiziert.

Somit wurden diskrepante Befundungen zwischen dezentral behandelnden Kliniken und zentralen Referenzzentren auch in anderen Studien in beachtlichem Umfang registriert.

Bei Betrachtung der Therapiekombination aus Chemo- und Strahlentherapie sowie der Größe des Bestrahlungsfeldes erhielten von den 155 HD Intervallpatienten mit retrospektivem zentralem Review zum Stadium und/oder zur Bestrahlung 84 eine korrekte Therapie (54,2%) und 62 Patienten (40,0%) Therapien mit Protokollabweichungen. Bei 9 Patienten (5,8%) war mindestens eine Therapiekomponente nicht evaluierbar. 33 Patienten (21,3%) hatten zumindest eine Therapiekomponente mit zu geringer Ausprägung und 36 Patienten (23,2%) zumindest eine Therapiekomponente mit zu intensiver bzw. extensiver Ausprägung.

Insgesamt hatten somit etwa 40 % der Patienten ohne Beratung durch ein Referenzzentrum eine Therapieabweichung in mindestens einer Therapiekomponente.

5.6 Diskussion möglicher Spätfolgen infolge erhöhter Therapieintensität

Die Fragestellung, inwieweit eine zu niedrige Therapieintensität zu einer erhöhten Rezidivrate führt, ist Gegenstand dieser Arbeit und wird später im Text ausführlich diskutiert. An dieser Stelle sollen die möglichen Folgen von zu hoch dosierter Chemo- oder Strahlentherapie bzw. von zu extensiven Bestrahlungsvolumina und die damit verbundenen Risiken für Spätfolgen eingehender diskutiert werden.

Nach erfolgreicher Behandlung des Morbus-Hodgkin sind mit längerer Beobachtungszeit vermehrt Zweitmalignome zu beobachten. In den Studien DAL-HD 78 - 90 lag das Risiko für das Auftreten von Zweitmalignomen nach bis zu 20jähriger Beobachtungszeit bei 7,1%. Es wurden insgesamt 34 Zweitmalignome bei den 1245 Patienten registriert, davon 25 solide Tumoren und 9 hämatologische Zweitmalignome (Schellong und Riepenhausen, 2003). Weitere Publikationen berichten über ein steigendes Zweitmalignom-Risiko mit wachsender Beobachtungszeit von 18-35% nach 30 Jahren, (Bhatia et al., 1996; Jenkin et al., 1996; Sankila et al., 1996; Metayer et al., 2000). Als bedeutendsten Risikofaktor für die Entwicklung eines Zweitmalignoms identifizierten Bhatia et al. die Strahlentherapie (Bhatia et al., 2003).

Neben den Zweitmalignomen sind die relevantesten Spätfolgen nach der Therapie des Morbus Hodgkin im Kindesalter Herz- und Schilddrüsenerkrankungen, Fertilitätsstörungen sowie lokale Wachstumsstörungen bzw. Veränderungen des Weichteilgewebes in bestrahlten Arealen.

Unter den Zytostatika verursachen in erster Linie Anthrazykline dosisabhängig Herzschäden, aber auch Alkylantien können besonders in Kombination mit einer Bestrahlung zu Kardiomyopathien führen (Hancock, 1999; Donaldson et al., 1999). Noch viele Jahre nach Anthrazyklintherapie können myokardiale Schäden zu einer manifesten Herzinsuffizienz führen (Langer et al., 2002). Auch mediastinale Bestrahlungen können vor allem bei höheren Bestrahlungsdosen Herzklappen- und andere Herzschäden verursachen (Hancock et al., 1993; Schellong et al., 2010).

Schilddrüsenerkrankungen gaben in den DAL-HD-Studien 225 von 1091 Patienten (19,8%) an, davon 156 (14,3%) zumeist subklinische Hypothyreosen und 68 (6,3%) Knoten bzw. 9 (0,8%) beides sowie 9 (0,8%) Karzinome (Schellong und Riepenhausen, 2003). Auch in der Studie HD 95 wurde eine vergleichbare Rate an Schilddrüsenerkrankungen registriert, diese sind jedoch noch nicht publiziert. Eine Langzeitstudie nach Hodgkin-Erkrankung im Erwachsenenalter ermittelte 20 Jahre

nach Bestrahlung bei 52 % der Patienten Schilddrüsenerkrankungen und 25 Jahre nach der Bestrahlung bei 67% der Patienten (Hancock et al., 1991).

Eine Schädigung der Gonaden kann bei beiden Geschlechtern sowohl durch Radiotherapie als auch durch Chemotherapie verursacht werden. Testikuläre Bestrahlung kann schon in geringen Dosen zu einer bleibenden Azospermie führen (Ash, 1980). Unter den Zytostatika führen vor allem Alkylantien wie Cyclophosphamid dosisabhängig zu einer vorübergehenden oder irreversiblen Fertilitätsstörung. Einen besonders ausgeprägten gonadotoxischen Effekt hat Procarbazin bei männlichen Patienten (Langer et al., 2002). So wurde eine Erhöhung der basalen FSH-Werte bei 28,9 % der männlichen Patienten schon nach zwei Zyklen OPPA nachgewiesen, während nach Behandlung mit zwei Chemotherapiezyklen unter Vermeidung von Procarbazin die FSH-Werte im Normbereich lagen (Gerres et al., 1998; Brämswig et al., 1990). Für das weibliche Geschlecht ist das gonadotoxische Potential der Radio- und Chemotherapie insgesamt niedriger und vor allem präpubertär geringer als bei erwachsenen Frauen. Beide Therapiemodalitäten können aber dosisabhängig zu passagerer Amenorrhoe und auch zu einer vorzeitigen Menopause führen (Byrne, 1999).

Nach einer Bestrahlung können lokale Wachstumsstörungen von Knochen, Weichteilgewebe und Organen um so ausgeprägter beobachtet werden, je höher die Strahlendosis und je jünger die Kinder zum Zeitpunkt der Behandlung waren. Bei einer Bestrahlung des Halses und der Supraklavikularregion können eine Verkürzung der Claviculae, eine Hypotrophie der Muskulatur und des Weichteilgewebes sowie u. U. auch Einschränkungen der Beweglichkeit der Halswirbelsäule resultieren (Donaldson et al., 1982; Grulich et al., 1990). Auch wurden Entwicklungsstagnationen der weiblichen Brust nach Bestrahlung dieses Bereichs bei jungen Mädchen beobachtet (Rosenfield et al., 1989).

Neben den organischen Spätfolgen kann weiterhin auch die Lebensqualität durch eine zu hohe Therapieintensität noch stärker beeinträchtigt werden. Insbesondere scheint oft Fatigue bei Überlebenden der Hodgkin-Erkrankung ein lang anhaltendes Symptom zu sein - auch bei erwachsenen Patienten, die im Kindesalter an Morbus Hodgkin erkrankten (Crom et al., 1999). In Anbetracht der aufgeführten Risiken für Spätfolgen ist unbedingt anzustreben, zu hohe Therapieintensität zu vermeiden.

5.7 Behandlungsergebnisse in der Gesamtgruppe und in den Review-Therapiegruppen in den Studien HD 95 und HD-Intervall

Die in den Studien HD 95 und HD Intervall erreichten Behandlungsergebnisse wurden anhand des Gesamtüberlebens, des Event Free Survivals und der Time to Progression bewertet, wobei die Ergebnisse der HD Intervall-Patientengruppen mit den Ergebnissen der Studie HD 95 verglichen wurden.

Overall Survival: In der Studie HD 95 sind nach einer medianen Beobachtungszeit von 9,5 Jahren 35 / 1018 Patienten verstorben (3,4%), in der Studie HD Intervall nach einer medianen Beobachtungszeit von 6,7 Jahren 2 / 228 Patienten (0,9%). In Kaplan-Meier-Analysen zeigten beide Studien ein annähernd gleiches OS nach 5 Jahren (HD95 vs. HD Intervall: 97,0% vs. 99,1%). Die etwas besser erscheinenden Werte der HD Intervallstudie sollten bei geringen Patienten- und Ereigniszahlen in der Studie HD Intervall nicht zu hoch bewertet werden. Sie könnten jedoch mit der Verschiebung der Therapiegruppenverteilung zugunsten der TG 1 mit günstigerer Überlebensprognose zusammenhängen.

Event Free Survival: In der Studie HD 95 wurden nach einer medianen Beobachtungszeit der erkrankungsfreien Zeit von 8,2 Jahren insgesamt 127 Ereignisse registriert (37 Progresse (3,6%), 65 Rezidive (6,5%), 18 Zweitmalignome (1,8%) und 6 nicht tumorrelevant verstorbenen Patienten (0,6%)). 891 Patienten (90,0%) befinden sich bzgl. des EFS in anhaltender erster kompletter Remission. Für die Studie HD Intervall lag die mediane Beobachtungszeit der erkrankungsfreien Zeit bei 6,4 Jahren. Hier wurden insgesamt 28 Ereignisse registriert (4 Progresse (1,8%), 23 Rezidive (10,1%) und ein Zweitmalignom (0,4%)). 200 Patienten (87,7%) befinden sich in anhaltender erster kompletter Remission. Der geringere Anteil an Progressen in der Studie HD Intervall kann mit dem geringeren prozentualen Anteil an höheren Tumorausbreitungsstadien zusammenhängen, die eine höhere Progresswahrscheinlichkeit zeigen. Der höhere Anteil an Rezidiven in der Studie HD Intervall ist Gegenstand der nachfolgenden Analysen.

Das EFS betrug in der Studie HD 95 nach 5 Jahren 89,5% und in der Studie HD-Intervall 87,8%. Der Kurvenverlauf für die Studie HD 95 zeigt im hinteren Bereich den zunehmenden Einfluss der Zweitmalignome, die oft erst Jahre nach der Grunderkrankung auftreten und in der Studie HD 95 bei der längeren Beobachtungszeit wesentlich häufiger als in der Studie HD Intervall registriert wurden.

Time to Progression: Die TTP wurde unter der Vielzahl der möglichen Bewertungsendpunkte für diese Arbeit als Maß für die den klinischen Behandlungserfolg gewählt, weil sie nur Progresse und Rezidive als Ereignisse in die Berechnungen einbezieht bzw. den Tod als Resultat der Grunderkrankung (Cheson et al., 2007), der in diesen Studien nicht vorkam. Die bei Kindern und Jugendlichen seltenen Todesfälle aus anderen Gründen bleiben somit bei den Studienvergleichen unberücksichtigt, ebenso die Zweitmalignome. Insbesondere bei den kleinen Patientenzahlen der HD Intervallstudie werden so die Progresse und Rezidive als Maß für den Behandlungserfolg in den Mittelpunkt der Betrachtungen gestellt. Die TTP bezieht sich auf die Zeit vom Studieneintritt (=Diagnosedatum bzw. Bestätigung der Histologie) bis zum Ereignis bzw. bis zum zensierten Beobachtungsabbruch. Somit haben alle bewerteten Patientengruppen und -subgruppen hinsichtlich ihrer Beobachtungszeit gleiche und von der Therapiedauer unabhängige Berechnungsgrundlagen.

Die TTP-Vergleiche der Studien HD 95 und HD Intervall zeigen in Abhängigkeit von der Patientenvorauswahl sehr unterschiedliche Ergebnisse. Bei Betrachtung aller Patienten beider Studien ergeben sich kaum Unterschiede in der TTP (TTP (5 J.) HD 95 vs. HD Intervall: 90,6% vs. 87,8%, $p=0,29$). Beschränkt sich der Vergleich auf die Gesamtgruppen ohne nicht bestrahlte Patienten der RTG 2 und 3, dann ergeben sich signifikant unterschiedliche TTP-Ergebnisse in beiden Studien (TTP (5 J.) HD 95 vs. HD Intervall: 93,5% vs. 86,6%, $p=0,002$). Wie in den Kapiteln 3.2 und 4.10 erläutert, ist der Verzicht auf nicht bestrahlte Patienten der RTG 2 und 3 aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsoptionen in beiden Studien hinsichtlich des Vergleichs der Behandlungsergebnisse fairer als der Vergleich der Gesamtgruppen. Da die Auslese der Gruppe der bestrahlten Patienten die Strahlentherapiestratifizierung bzw. die Bestrahlung selbst voraussetzt, konnten Patienten mit einem Ereignis zuvor in diese Analysen nicht mit einbezogen werden. Es wurden somit auch 17 Progresse unter Therapie in den RTG2 und 3 der Studie HD 95 ausgeschlossen. Progresse unter der Therapie sind sehr ungünstige Erkrankungsverläufe, die von Referenzzentren hinsichtlich der Primärtherapie nur in Ausnahmefällen beeinflussbar sind (in den beiden vorliegenden Studien gab es keinen vergleichbaren Fall). Der Ausschluss der Progresse unter Therapie in den RTG 2 und 3 dürfte damit die Studienvergleiche noch stärker auf durch Referenzzentren beeinflussbare Behandlungsverläufe fokussieren.

Beim primären Staging wurde das „intend to treat“ - Prinzip konsequent angewendet. Die Patienten wurden entsprechend ihres Tumorausbreitungsgrades

einer entsprechenden (Review-)Therapiegruppe zugeordnet, unabhängig davon, welche Therapie tatsächlich appliziert wurde. Bei der postchemotherapeutischen Beurteilung des Ansprechens auf die Chemotherapie wurden die Patienten entsprechend ihrem Responsegrad einer bestimmten Strahlentherapiestratifizierungs-Gruppe zugeordnet. Durch die Ergebnisse der HD 95-Studie, bei der die Patienten mit besonders gutem Ansprechen auf die Chemotherapie auf die Strahlentherapie verzichten konnten, wurde gezeigt, dass der sehr gute Responsegrad durch den fehlenden Therapieeffekt der Strahlentherapie ein gegenteiliges Behandlungsergebnis bewirken kann. Die nicht bestrahlten Patienten mit hervorragendem Ansprechen auf die Chemotherapie hatten später schlechtere Behandlungsergebnisse als die bestrahlten Patienten, die zuvor ein nicht ganz so gutes Ansprechen auf die Chemotherapie gezeigt hatten. Die Therapieintensität hatte also einen wesentlich stärkeren Einfluss auf die Behandlungsergebnisse als die Stratifizierung entsprechend dem Responsegrad. Eine Zuordnung der auszuwertenden Patienten in bestrahlte und nicht bestrahlte Gruppen entsprechend dem „intend to treat“ - Prinzip erscheint daher nicht sinnvoll. Die Zuordnung zu bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten erfolgte daher entsprechend der tatsächlich applizierten Therapie nach dem „as treated“-Prinzip.

Patienten der RTG 1 hatten in der Studie HD Intervall signifikant schlechtere TTP-Ergebnisse als in der Studie HD 95 (TTP (5 J.) HD 95 vs. HD Intervall: 95,0% vs. 86,4%, $p=0,003$). Auch die Gruppe der bestrahlten RTG1-Patienten zeigt in der HD Intervallstudie schlechtere Behandlungsergebnisse als in der HD 95-Studie (TTP (5 J.) HD 95 vs. HD Intervall: 95,6% vs. 88,3%, $p=0,04$). Somit können die schlechteren Ergebnisse in der HD Intervallstudie nicht allein auf einen zu riskanten Einsatz des Verzichts die Strahlentherapie zurückgeführt werden.

In den RTG 2 und 3 zeigen beide Studien annähernd gleiche TTP-Ergebnisse.

5.8 TTP-Vergleiche in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des zentralen Reviews

In der Studie HD Intervall erhielten 44 Patienten zur Zeit ihrer Behandlung eine vollständige Beratung durch die Studienleitung und damit eine adäquate Betreuung wie die Patienten der Studie HD 95. 155 Patienten wurden ohne vorherige Beratung durch ein Referenzzentrum therapiert. Beide Gruppen wurden mit der Studie HD 95 verglichen.

Beim Vergleich der Gesamtgruppen - wieder ohne nicht bestrahlte Patienten der RTG 2 und 3 - zeigten sowohl die Gruppe mit frühzeitigem Review, als auch die Gruppe mit retrospektivem Review signifikant schlechtere TTP-Ergebnisse als die HD95-Studie. Entsprechende Analysen in den einzelnen RTG ergaben, dass die Gruppe mit frühzeitigem zentralen Review nur in der RTG1 der Studie HD Intervall schlechter als die Vergleichsgruppen abgeschnitten hat. Eine Erklärung dafür ließ sich nicht finden. Unter den 6 Ereignissen in der RTG 1 sind ein Progress unter Chemotherapie, 3 Rezidive bei mit 20 Gy bestrahlten Patienten sowie 2 Rezidive nach bestätigter kompletter Remission (nicht bestrahlte Patienten). Alle Patienten wurden korrekt therapiert. Das Beratungsangebot durch die Studienzentrale bestand in der HD-Intervallphase für „Problemfälle“ bzw. schwierige Therapieentscheidungen. Bei den o. g. 6 Patienten war der Progress unter Chemotherapie problematisch, aber hinsichtlich der Primärtherapie nicht beeinflussbar. Bei den anderen Patienten war eine Beratung bzgl. der Strahlentherapiestratifikation erbeten worden. Eine „Negativauswahl“ bei den Patienten mit frühzeitigem Review bestand somit nur für einen der 6 Patienten. Die Ergebnisse für die RTG 1 weisen somit darauf hin, dass die Ursachen für die schlechteren Behandlungsergebnisse in der RTG 1 der HD Intervallstudie nicht bzw. nicht nur an einer fehlenden Betreuung durch eine Studienleitung liegen können, sondern dass noch andere Einflussfaktoren vorliegen müssen.

Sowohl in der Gesamtgruppe, als auch in der RTG 2 und 3 (jeweils ohne nicht bestrahlte Patienten der RTG 2 und 3) ergaben sich signifikant schlechtere TTP-Ergebnisse für die Patientengruppe mit retrospektivem Review im Vergleich zur Studie HD 95. D.h., dass durch die Beratung eines Referenzzentrums die Therapieergebnisse maßgeblich beeinflusst werden können.

5.9 TTP-Vergleiche in Abhängigkeit von der Vollständigkeit der Therapie

Innerhalb einer Therapiegruppe müssten bei Patientengruppen mit gleichen Patientencharakteristika in den Studien HD 95 und HD Intervall bei komplett applizierter Therapie gleich gute Ergebnisse zu erwarten sein. Es wurden daher Patientengruppen mit kompletter und mit inkompletter Therapie in beiden Studien verglichen. Zu den Patienten mit kompletter Therapie zählen sowohl korrekt, als auch zu intensiv behandelte Patienten. In der Studie HD Intervall gab es insgesamt 160 Patienten mit kompletter Therapie (76,6%) und 36 mit inkompletter Therapie

(17,2%). In der Studie HD 95 erhielten 991 Patienten (97,3) eine komplette Therapie und 27 eine inkomplette Therapie (2,7%).

In der RTG1 zeigten komplett behandelte HD Intervallpatienten im Vergleich zu komplett behandelten HD 95-Patienten signifikante schlechtere TTP-Ergebnisse (HD 95_komplett vs. HDI_komplett: 95,1% vs. 89,0%, $p=0,04$). In den RTG 2 und 3 erreichten die komplett behandelten Patienten in beiden Studien annähernd gleiche Behandlungsergebnisse.

Der Anteil an Patienten mit kompletter Therapie ist in der Studie HD Intervall in der RTG 1 mit 86,7% am höchsten. In der RTG 2 hatten 67,5% der Patienten eine komplette Therapie und in der RTG 3 77,6%, siehe Tabelle [27].

Die Ergebnisse für die RTG 1 zeigen, dass die Ursachen für die schlechteren Behandlungsergebnisse in der RTG 1 der HD Intervallstudie nicht bzw. nicht ausschließlich in einer unzureichenden Therapieintensität liegen.

In beiden Studien zeigten inkomplett behandelte Patienten signifikant schlechtere TTP-Ergebnisse im Vergleich zu den komplett behandelten Patienten der gleichen Studie (siehe Abb. [16]). Somit wurde gezeigt, dass inkomplette Therapien mit schlechteren Behandlungsergebnissen assoziiert sind. Da vor allem bei Patienten ohne frühzeitige Studienleitungsberatung inkomplette Therapien vorkamen, wird hier der Stellenwert der zentralen Referenzbegutachtung offensichtlich: Durch Einflussnahme einer Studienleitung auf die zu wählenden Therapieoptionen kann die Ergebnisqualität maßgeblich verbessert werden.

In der German Hodgkin Study Group Studie HD4 für Frühstadien (1988-1994) wurde ebenfalls gezeigt, dass Abweichungen von der protokollgerechten Strahlentherapie zu einem signifikant schlechteren rezidivfreien Überleben im Vergleich zu Patienten mit protokollgerechter Bestrahlung führen (Dühmke et al., 2001).

5.10 Risikofaktoren

Zur Evaluation von Risikofaktoren, die das schlechtere Abschneiden in der HD Intervallstudie beeinflusst haben könnten, wurden für verschiedene mögliche Einflussvariablen uni- und multivariate Cox-Regressionen durchgeführt.

Bei Betrachtung aller Patienten beider Studien HD Intervall und HD 95 zusammen wurden die aus der Studie HD 95 bekannten Risikofaktoren männliches Geschlecht, extranodaler Befall und B-Symptome (Dörffel et al., 2002) bestätigt.

Wird die Gesamtgruppe ohne nicht bestrahlte Patienten der TG 2 und 3 betrachtet, dann verbleiben in multivariaten Tests das männliche Geschlecht und die inkomplette Therapie als Risikofaktoren. Ein Grund für das Herausfallen der B-Symptome und des extranodalen Befalls im Vergleich zur Gesamtgruppe könnte darin liegen, dass durch den Verzicht auf nicht bestrahlte RTG 2- und 3-Patienten in den Auswertungen auch 17 Patienten mit Progressen unter Therapie ausgeschlossen wurden, von denen 14 B-Symptome und 10 einen extranodalen Befall hatten.

In der Gesamtstudie HD Intervall erwiesen sich das männliche Geschlecht und die inkomplette Therapie als Risikofaktoren, ebenso bei Beschränkung auf die Patienten ohne nicht bestrahlte Patienten der TG 2 und 3.

Innerhalb der Gruppe der Patienten mit retrospektivem Review erwies sich nur die inkomplette Therapie als signifikanter Risikofaktor (HR=3,3), innerhalb der Gruppe mit kompletter Therapie nur das männliche Geschlecht (HR=5,9).

Insgesamt wurden für die Studie HD Intervall somit das männliche Geschlecht und die inkomplette Therapie als Risikofaktoren evaluiert. Das Hazard Ratio gibt für die einzelnen analysierten Gruppen ein Effektmaß an.

Um zu überprüfen, ob sich die evaluierten Risikofaktoren homogen auf die einzelnen Therapiegruppen verteilen, wurden die Häufigkeitsverteilungen für beide Studien im Einzelnen untersucht (siehe Tabelle [27]). Auffällig erschien eine Häufung der männlichen Patienten in der prognostisch vergleichsweise ungünstigen RTG 3 der HD Intervallstudie. Dies erklärt, warum sich bereits bei den geringen Patientenzahlen der Studie HD Intervall das männliche Geschlecht als Risikofaktor erweist.

In der Studie HD 95 wurde der geschlechtsspezifische Unterschied in den Behandlungsergebnissen erst mit zunehmender Patientenzahl statistisch belegbar.

In der Planung der HD 95-Nachfolgestudie GPOH-HD 2003 führte die schlechtere Prognose für Jungen zu einer Intensivierung der Chemotherapie für diese Patientengruppe (Körholz et al., 2004; Mauz-Körholz et al., 2010).

In der Literatur werden für den Morbus Hodgkin verschiedenste Prognosefaktoren diskutiert: B-Symptome, Bulky disease, Anzahl betroffener Lymphknotenregionen, extranodaler Befall, das Stadium und verschiedene Laborparameter (Hasenclever und Diehl, 1998; Hutchings et al. 2006). Der Einfluss dieser Faktoren wird in einzelnen Studien unterschiedlich bewertet und hängt vom Stadium und der Therapie ab. Einige Risikofaktoren werden vorab zur Therapiestratifizierung herangezogen. Auch das frühe Ansprechen auf die Chemotherapie wurde mit Hilfe von PET-Untersuchungen in den letzten Jahren als starker Prognosefaktor evaluiert und findet zunehmend Berücksichtigung bei den Therapieplanungen (Körholz et al., 2004; Kostakoglu et al., 2006; Hutchings et al., 2006; Gallamini et al., 2007). Biologische prognostische Faktoren wurden in pädiatrischen Hodgkin-Studien bisher nicht evaluiert (Keller et al., 2009).

5.11 Weitere mögliche Einflussfaktoren auf die Behandlungsergebnisse

In der Therapie hatte sich zwischen den Studien HD 95 und HD Intervall neben der Wiedereinführung der Strahlentherapie für alle Patienten der Therapiegruppen 2 und 3 weiterhin geändert, dass Jungen der Stadien IIIB und IIIEB in der Studie HD Intervall OEPA wie alle anderen Jungen erhalten sollten anstatt OPPA wie in der Studie HD 95 (siehe Kapitel 1.3). Laut Referenzbeurteilung hatten 12 HD Intervallpatienten ein Stadium IIIB oder IIIEB, 3 davon erlitten im Verlauf ein Rezidiv (25%). Zwei der Rezidivpatienten erhielten eine komplette Therapie, einer wurde mit einer zu geringen Dosis bestrahlt. Im Vergleich dazu gab es 11 Progresse und Rezidive bei 101 Patienten dieser Stadien in der Studie HD 95 (10,9%). TTP-Vergleiche für Jungen der Stadien IIIB und IIIEB ohne nicht bestrahlte Patienten der RTG 2 und 3 zeigen signifikant schlechtere Ergebnisse für HD Intervallpatienten im Vergleich zu HD 95-Patienten (HD 95 4/76 Ereignisse, HD Intervall 3/11Ereignisse , TTP (5 J.) HD 95 vs. HD Intervall: 94,6% vs. 70,0%, $p=0,007$). Auch wenn dieses Ergebnis bei den geringen Patientenzahlen in der Studie HD Intervall nicht überbewertet werden sollte, so könnte es doch darauf hinweisen, dass die Therapieintensität für diese Stadien eventuell knapp bemessen ist. Da die Jungen mit der OEPA-Behandlung insgesamt schlechtere Behandlungsergebnisse als Mädchen mit OPPA zeigten, wurde in

Nachfolgestudien die Therapieintensität bei den Jungen erhöht (Körholz et al., 2004; Mauz-Körholz et al., 2010).

Auch weitere qualitative Aspekte der Therapiekomponenten bzw. deren Zusammenspiel könnten einen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse der Studien HD Intervall gehabt haben. Hinsichtlich der Chemotherapiequalität sind eher keine bedeutenden Abweichungen erwarten, zumal die teilnehmenden Kinderkliniken alle bereits Erfahrungen mit der Chemotherapie aus der Studie HD 95 hatten.

Die mediane Zeitspanne zwischen dem Ende der Chemotherapie und dem Beginn der Strahlentherapie betrug in der Studie HD 95 36 Tage und in der Studie HD Intervall 30 Tage. Vorgesehen waren etwa 3 Wochen Therapiepause. Insofern waren die Realisierungen in der Studie HD Intervall etwas besser als in der Studie HD 95.

Die Bedingungen für die Strahlentherapieplanung dürften mit zunehmenden technischen Standards in der Studie HD Intervall ebenfalls eher besser gewesen sein als in der Studie HD 95. Denkbar wäre aber, dass bei der Gratwanderung zwischen einem möglichst angepassten bzw. reduziertem individuellem Bestrahlungsfeld und der Einbeziehung aller initialen Befallsregionen mitunter ein relativ hohes Risiko für zu knappe Feldgrenzen eingegangen wurde. Dies ist aber rein spekulativ und ließe sich nur anhand von referenzdiagnostisch begutachteten Feldkontrollaufnahmen prüfen.

Spekulativ wäre auch die Annahme, dass der vermehrte Einsatz von neuen Untersuchungsverfahren, insbesondere der PET-Untersuchungen, zu diskrepanten Einschätzungen zwischen den behandelnden Kliniken und der Referenzbeurteilung geführt hat. Vermutet werden könnte, dass mehr befallene Lokalisationen entdeckt werden würden, was der Verschiebung zu niedrigen Tumorausbreitungsstadien widersprechen würde. Denkbar wäre aber auch, dass konventionell als befallen bewertete Lokalisationen aufgrund von negativen PET-Befunden als nicht befallen bewertet wurden. 2001 und 2002 zogen die PET-Untersuchungen für den Morbus Hodgkin in den klinischen Alltag ein, detaillierte Bewertungskriterien waren noch nicht etabliert. Daher ist diese These wohl eher unwahrscheinlich.

5.12 Die Studien HD 95 und HD Intervall im Kontext der internationalen Studienlandschaft

In der internationalen Studienlandschaft wurde auch in anderen pädiatrischen Morbus-Hodgkin-Studien geprüft, ob ein Verzicht auf die Strahlentherapie für einen Teil der Patienten möglich ist. Nachmann JB et al. berichtet über eine Studie der Children's Cancer Group, die 1995 - 1998 für 501 Patienten mit kompletter Remission nach Chemotherapie die Durchführung einer Strahlentherapie vs. keine weitere Therapie randomisiert prüfte. Die „as treated“-Analyse ergab ein 3-Jahres-EFS von 93% für bestrahlte Patienten vs. 85% für nicht bestrahlte Patienten ($p=0,0024$) (Nachmann et al., 2002). Die Studie wurde aufgrund dieser Differenzen als gesamte Studie gestoppt. Das 3-Jahres-OS blieb jedoch in beiden Gruppen bei niedrigen Stadien identisch bei 100 % (Keller et al., 2009).

Das Studiendesign der Nachmann-Studie unterschied sich neben der Randomisation auch in einem weiteren bedeutenden Punkt von der Studie HD 95. Die komplette Remission, die in der Studie HD 95 als Tumolvolumenreduktion von mehr 95 % und Verbleib nur noch minimaler Reste anhand der Bildgebung definiert war, wurde in der Studie der Children's Cancer Group als Tumolvolumenreduktion von mehr 70 % und negativer Galliumszintigraphie für alle initial Gallium positiven Lokalisationen definiert. Die Auswahl der Patienten, die für einen Verzicht auf die Bestrahlung in Frage kommen, war somit in der Studie HD 95 höchstwahrscheinlich weitaus enger gesteckt.

Kung FH berichtet über eine Studie der Children's Oncology Group, die für niedrige Stadien eine Therapie mit 6 Zyklen Chemotherapie vs. 4 Zyklen Chemotherapie + Strahlentherapie prüfte. Zwischen beiden Behandlungsarmen wurden keine Unterschiede im EFS oder OS gefunden (Kung et al., 2006).

Der Versuch, die Strahlentherapie-, aber auch die Chemotherapieintensität wegen der möglichen Spätfolgen bei Erhalt sehr guter Heilungsraten weiter zu reduzieren stellt auch zukünftig eine Herausforderung dar. Möglich ist die Strategie nur, weil Patienten mit Progressen und Rezidiven eine zweite gute Chance auf Heilung haben. Schellong et al. präsentierte die Ergebnisse der Salvagetherapie in den pädiatrischen DAL/GPOH-HD-Studien für 176 Progress- und Rezidivpatienten aus den Jahren 1986 - 2003. Mit einem 10-Jahres-DFS von 62% und einem 10-Jahres-OS von 75% konnten die Ergebnisse als erfolgreich bewertet werden (Schellong et al., 2005).

In der Folge der konsekutiven DAL/GPOH-HD-Studien schloss sich nach der Studie HD Intervall die Studie GPOH-HD 2002 an, über die Mauz-Körholz et al. 2010 berichteten (Mauz-Körholz et al., 2010). Für Jungen bot diese Studie erstmals ein procarbazinefreies Therapieregime an, bei dem das gonadotoxische Procarbazine in den COPP-Zyklen durch Dacarbazin ersetzt wurde (COPDAC). Weiterhin wurde die Etoposid-Dosis in den OEPA-Zyklen für Jungen um 25% erhöht, um die in den Vorgängerstudien etwas schlechteren Therapieergebnisse im Vergleich zu den Mädchen auszugleichen. Wie in der Studie HD 95 erreichten bestrahlte und nicht bestrahlte Patienten der TG 1 gleich gute Behandlungsergebnisse. Sowohl in der Gesamtgruppe, als auch in den TG 2 und 3 zeigten Jungen und Mädchen ein gleich gutes progressionsfreies Survival. Eine erhöhte Hämatotoxizität des intensivierten OE*PA im Vergleich zum OPPA stand eine geringere Hämatotoxizität der COPDAC-Zyklen im Vergleich zum COPP gegenüber. Die Therapien OPPA-COPP und OE*PA-COPDAC scheinen somit austauschbare Therapieregimes zu sein.

5.13 Kritische Wertung der Methodik

Bezüglich der Gesamtarbeit ist kritisch ist zu bemerken, dass ein historischer Studienvergleich insbesondere bei relativ geringen Patienten- und Ereigniszahlen zur Beantwortung von Studienfragen nicht gut geeignet scheint, da sich zufällige Häufungen rasch zu signifikanten Einflüssen entwickeln können. Geplante Studien sollten grundsätzlich - wie in der heutigen Studienlandschaft etabliert - randomisierte Fragestellungen im Studiendesign verankern.

Es wurde gezeigt, dass sich das Fehlen eines zentralen Referenz- bzw. Kompetenz- und Beratungszentrums negativ auf die Behandlungsergebnisse auswirkt. Die Rezidive der Patienten - insbesondere, wenn sie vermeidbar gewesen wären - sind für die Patienten selbst und deren Familien immer schwere und belastende Ereignisse. Aus ethischer Sicht ist zu fordern, dass Studienleitungen für Therapieoptimierungsstudien, aber auch Referenzzentren für Therapien, die heute schon als nahezu optimal gelten können, von den Krankenkassen finanziell gefördert werden sollten, u. a. um die Qualitätssicherung fortlaufend zu gewährleisten.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Behandlungsergebnisse der multizentrischen Therapieoptimierungsstudie GPOH-HD 95 zur Behandlung des Hodgkin Lymphoms im Kindes- und Jugendalter mit den Ergebnissen der nachfolgenden „HD-Intervall-Phase“ verglichen, in der identische Diagnostik- und nur gering modifizierte Therapiestrategien galten, jedoch eine Betreuung durch ein zentrales Referenzzentrum aufgrund fehlender finanzieller Förderung nicht mehr generell zur Verfügung stand.

Im Rahmen des Projekts „Retrospektive Referenzbegutachtung HD Intervall“ wurden prä- und postchemotherapeutische CT- und/oder MRT-Bilder von HD Intervall-Patienten retrospektiv begutachtet und hinsichtlich der in den behandelnden Kliniken realisierten Therapiestratifizierungen, applizierten Strahlentherapiedosen und -zielgebiete auf Protokollkonformität geprüft. Die Ergebnisse wurden in Verbindung mit den Behandlungsergebnissen für die 1018 Patienten der Studie HD 95 und 228 Patienten der Studie HD Intervall statistisch analysiert.

Im Ergebnis zeigte sich, dass ohne Betreuung durch eine Studienleitung bzw. ein zentrales Referenzzentrum 40 % der Patienten eine suboptimale und 21% eine zu geringe Therapie erhielten. Inkomplett behandelte HD Intervall-Patienten zeigten signifikant schlechtere Behandlungsergebnisse im Vergleich zu komplett behandelten Patienten.

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass bei Studien zur Behandlung des Morbus Hodgkin im Kindes- und Jugendalter ein zentrales Referenz- und Beratungszentrum die Ergebnisqualität durch Empfehlung protokollgerechter Therapieoptionen positiv beeinflussen kann.

7 **Literatuurverzeichnis**

1. Aleman BMP, Girinsky T, van Der Maazen RWM, Strijk S, Meijnders P, Bortolus R, Olofsen-Van Acht MJJ, Lybeert MLM, Lievens Y, Eghbali H, Noordijk EM, Tomšič R, Meerwaldt JH, Poortmans PMP, Smit WGJM, Pinna A, Henry-Amar M, Raemaekers JMM (2005) Quality control of involved-field radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma (EORTC 20884). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1184-1190
2. Ash P (1980) The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol* 53:271-278.
3. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, Meadows AT (1996) Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 334 745-751.
4. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, DeLaat C, Fossati-Bellani F, Morgan E, Oberlin O, Reaman G, Ruymann FB, Tersak J, Meadows AT (2003) High risk of subsequent neoplasms nontinues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the late effects study group. *J Clin Oncol* 21:4386-4394.
5. Brämswig JH, Heimes U, Heiermann E, Schlegel W, Nieschlag E, Schellong G (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* 65:1298-1302.
6. Byrne J (1999) Infertility and premature menopause in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol* 33:24-28.
7. Chan YH (2004) Biostatistics 203. Survival analysis. *Singapore Med J* 45:249-56.
8. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher R I, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V (2007) Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol* 25:579-586.
9. Crom DB, Chathaway DK, Tolley EA, Mulhern RK, Hudson MM (1999) Health status and health-related quality of Life in long-term adult survivors of pediatric solid tumors. *Int J Cancer* 12:25-31.

10. Dieckmann K, Pötter R, Wagner W, Prott FJ, Hörnig-Franz I, Rath B, Schellong G (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. *Radiother Oncol* 62:191-200.
11. Dörffel W, Schellong G, Rühl U, Pötter R (1995) Therapiestudie für den Morbus Hodgkin bei Kindern und Jugendlichen GPOH-HD 95, Studienprotokoll.
12. Dörffel W, Lüders H, Marciniak H, Parwaresch R, Schwarze EW, Wickmann L, Rühl U (2002) Results of the Multicenter Trial GPOH-HD 95 for the Treatment of Hodgkin's Disease in Children and Adolescents. *Monatsschr Kinderheilkd* 150:1294.
13. Dörffel W, Lüders H, Rühl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, Pötter R, Schellong G, Schwarze EW, Wickmann L (2003) Preliminary Results of the Multicenter Trial GPOH-HD 95 for the Treatment of Hodgkin's Disease in Children and Adolescents: Analysis and Outlook. *Klin Pädiatr* 215:139-145.
14. Dörffel W, Lüders H, Wickmann L, Rühl U (2007) Ergebnisse der HD-Intervall-Studie (HD-I) im Vergleich zur GPOH-HD 95. *Monatsschr Kinderheilkd* 155:987-998.
15. Donaldson SS, Kaplan HS (1982) Complications of treatment of Hodgkin's disease in children. *Cancer Treat Rep* 66:977-989.
16. Donaldson SS, Hudson M, Oberlin O, Bramswig JH, Schellong G: Pediatric Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM (Hrsg.): *Hodgkin's Disease*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, pp. 531-562.
17. Dühmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, Sehlen S, Willich N, Rühl U, Müller R-P, Lukas P, Atzinger A, Paulus U, Lathan B, Ruffer U, Sieber M, Wolf J, Engert A, Georgii A, Staar S, Herrmann R, Beykirch M, Kirchner H, Emminger A, Greil R, Fritsch E, Koch P, Drochert A, Brosteanu O, Hasenclever D, Loeffler M, Diehl V (2001) Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: Long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. *J Clin Oncol* 19:2905-2914

18. Eich HT, Staar S, Gossmann A, Hansemann K, Skripnitchenko R, Kocher M, Semrau R, Engert A, Josting A, Franklin J, Krug B, Diehl V, Müller R-P (2004a) Centralized radiation oncological review of cross-sectional imaging of Hodgkin's disease leads to significant changes of the required involved field-Results of a quality assurance program of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58:1121-1127
19. Eich HT, Staar S, Gossmann A, Engert A, Franklin J, Sieber M, Krug B, Diehl V, Lackner KJ, Müller RP (2004b) The HD 12 panel of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG) - a quality assurance program based on a multidisciplinary panel reviewing all patients' imaging. *Am J Clin Oncol* 27:279-284
20. Fletcher BD, Glicksman AS, Gieser P (1999) Interobserver variability in the detection of cervical-thoracic Hodgkin's disease by computed tomography. *J Clin Oncol* 17:2153-2159
21. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, Patti C, Loft A, Di Raimondo F, D'Amore F, Biggi A, Vitolo U, Stelitano C, Sancetta R, Trentin L, Luminari S, Iannitto E, Viviani S, Pierri I, Levis A (2007) Early interim 2(18F)fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography is prognostically superior to International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 25:3746-3752.
22. Gerres L, Brämswig JH, Schlegel W, Jürgens H, Schellong G (1998) The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 83:2217-2222.
23. Grulich M, Schöntube M, Dörffel W (1990) Bestrahlungsfolgen bei Kindern mit Lymphogranulomatose. *Pädiatr Grenzgeb* 29:115-117.
24. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR (1991) Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 325:599-605.
25. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT (1993) Cardiac Disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 11:1208-1215.

26. Hancock SL: Cardiovascular late effects after treatment of Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM (Hrsg): Hodgkin's disease. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, pp. 647-659
27. Harrell FE Jr, Lee KL, Matchar DB, Reichert TA (1985) Regression models for prognostic prediction: advantages, problems, and suggested solutions. *Cancer Treat Rep* 69:1071-1077.
28. Hasenclever D, Diehl V. (1998) A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 339:1506-1514.
29. Hill AB (1937) Principles of medical statistics. London, *Lancet* 41-43, 99-103.
30. Hopper KD, Kasales CJ, Van Slyke MA, Schwartz TA, TenHave TR, Jozefiak JA (1996) Analysis of interobserver and intraobserver variability in CT tumor measurements. *Am J Roentgenol* 167:851-854.
31. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Møller Pedersen L, Buhl T, Jurlander J, Buus S, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Berthelsen AK, Specht L (2006) FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 107:52-59.
32. Jenkin D, Greenberg M, Fitzgerald A (1996) Second malignant tumours in childhood Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 26:373-379.
33. Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assn* 53:457-481.
34. Katz MH (2003) Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Ann Intern Med* 138:644-650.
35. Keller FG, Castellino SM, Nachman JB (2009) What is the best treatment for children with limited-stage Hodgkin lymphoma? *Curr Hematol Malig Rep* 4:129-135.
36. Körholz D, Claviez A, Hasenclever D, Kluge R, Hirsch W, Kamprad F, Dörffel W, Wickmann L, Papsdorf K, Dieckmann K, Kahn T, Mauz-Körholz C, Dannenberg C, Pötter R, Brosteanu O, Schellong G, Sabri O (2004) The Concept of the GPOH-HD

2003 therapy study for pediatric Hodgkin's disease in the tradition of the DAL/GPOH Studies. *Klin Pädiatr* 216:150-156.

37. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, Chandramouly A, Verma S, Kothari P, Coleman M (2006) FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 107:2678-2687.
38. Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR, London WB, Ternberg JL, Behm FG, Wharam MD, Falletta JM, de Alarcon P, Chauvenet AR (2006) POG 8625: a randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with stages I, IIA, IIIA1 Hodgkin disease: a report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 28:362-368.
39. Langer T, Führer M, Stöhr W, Dörffel W, Dörr HG, Bielack S, Rossi R, Kaatsch P, Beck JD (2002) Die Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter: Nachsorge und Spätfolgen nach erfolgreicher Therapie, *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 150:942-953.
40. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, Stiefel M, Winkler M, Vilser C, Dieckmann K, Karlén J, Bergsträsser E, Fosså A, Mann G, Hummel M, Klapper W, Stein H, Vordermark D, Kluge R, Körholz D (2010) Procarbazine-Free OEPA-COPDAC Chemotherapy in Boys and Standard OPPA-COPP in Girls Have Comparable Effectiveness in Pediatric Hodgkin's Lymphoma: TheGPOH-HD-2002 Study. *J Clin Oncol* 28:3680-3686.
41. Metayer C, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, Joensuu T, van Leeuwen FE, van't Veer MB, Curtis RE, Holowaty EJ, Andersson M, Wiklund T, Gospodarowicz M, Travis LB (2000) Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 18:2435-2443.
42. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J, Kadin ME, Pattengale P, Davis PC, Hutchinson RJ, White K (2002) for the Children's Cancer Group: Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 20:3765-3771.

43. Rosenfield NS, Haller JO, Berdon WE (1989) Failure of development of the growing breast after radiation therapy. *Pediatr Radiol* 19:124-127.
44. Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K, Lüders H, Marciniak H, Schellenberg D, Wickmann L, Dörffel W (2001) Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 51:1209-1218.
45. Rühl U, Albrecht MR, Lueders H, Marciniak H, Doerffel W (2004) The German Multinational GPOH HD 95 trial: Treatment results and analysis of failures in pediatric Hodgkins disease using combination chemotherapy with and without radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:131-132.
46. Sankila R, Garwicz S, Olsen JH, Döllner H, Hertz H, Kreuger A, Langmark F, Lanning M, Möller T, Tulinius H (1996) Risk of subsequent malignant neoplasms among 1.641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: A population-based cohort study in the five Nordic countries. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *J Clin Oncol* 14:1442-1446.
47. Schellong G (1996) The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study group since 1978. *Ann Oncol* 7:67-72.
48. Schellong G, Pötter R, Brämshwig J, Wagner W, Prott FJ, Dörffel W, Körholz D, Mann G, Rath B, Reiter A, Weissbach G, Riepenhausen M, Thiemann M, Schwarze EW (1999) High Cure Rates and Reduced Long-Term Toxicity in Pediatric Hodgkin's Disease: The German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. *J Clin Oncol* 17:3736-3744.
49. Schellong G, Riepenhausen M (2003) Spätfolgen nach Morbus Hodgkin bei Kindern und Jugendlichen. Ergebnisse der Studien DAL-HD-78 bis -HD-90. Projektbericht DLFH. publiziert in WIR.
50. Schellong G, Dörffel W, Claviez A, Körholz D, Mann G, Scheel-Walter HG, Bökkerink JP, Riepenhausen M, Lüders H, Pötter R, Rühl U (2005) Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol* 23:6181-6189.

51. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, Kotthoff S, Vogt J, Bölling T, Dieckmann K, Pötter R, Heinecke A, Brämwig J, Dörffel W (2010) Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: Report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer* Aug 23: Epub ahead of print.
52. Thiesse P, Ollivier L, Di Stefano-Louineau D, Négrier S, Savary J, Pignard K, Lasset C, and Escudier B (1997) Response Rate Accuracy in Oncology Trials: Reasons for Interobserver Variability. *J Clin Oncol* 15:3507-3514.
53. Weiß C (2005) Entwicklung in der medizinischen Statistik in Deutschland - der lange Weg dahin. *GMS MED Inform Biom Epidemiol* 1: Doc 12.
54. Ziegler A, Lange S, Bender R (2007) Überlebenszeitanalyse: Die Cox Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 132:e42-e4e.

8 Anhang

8.1 Stadieneinteilung nach Ann Arbor

Stadium I:

- I Befall einer einzelnen Lymphknotenregion
- IE Lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks

Stadium II:

- II Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Zwerchfellseite
- II_E Lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks und einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf der gleichen Zwerchfellseite

Stadium III:

- III Befall von Lymphknotenregionen (bzw. Milz) auf beiden Seiten des Zwerchfells
- III_E bei gleichzeitig lokalisiertem Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks

Stadium IV:

- IV Diffuser Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Organen oder Bezirken mit oder ohne Lymphknotenbeteiligung

8.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studien HD 95 und HD-Intervall

Einschlusskriterien:

- Histologisch bestätigte Diagnose eines Morbus Hodgkin
- Alter < 18 Jahre
- Behandlung in einer Teilnehmerklinik der Studie HD 95

Ausschlusskriterien:

- wenn nicht eine Ersterkrankung, sondern ein Rezidiv des Morbus Hodgkin vorliegt,
- wenn der Morbus Hodgkin ein Zweitmalignom darstellt,
- wenn eine Vorbehandlung mit Zytostatika oder Radiotherapie erfolgt ist (mit Ausnahme der empfohlenen Vorbehandlung bei massivem Mediastinaltumor mit Prednison, täglich 40 mg/m² KOF in 3 Einzeldosen für 5 - 10 Tage)
- wenn gleichzeitig eine schwere Grundkrankheit vorliegt, bei der die protokollgemäße Behandlung nicht durchführbar oder unzumutbar ist (schwere Missbildungssyndrome, schwere angeborene Stoffwechselstörungen oder Immundefekte, Ataxia teleangiectatica usw.),
- wenn die protokollgemäße Therapie oder wesentliche Bestandteile derselben von den Sorgeberechtigten oder dem Patienten abgelehnt werden.

9 Thesen

1. Die Geschlechterverteilung und der Anteil der Patienten mit B-Symptomatik sind in den Studien HD 95 und HD Intervall annähernd gleich. In der Altersverteilung zeigen sich in der HD-Intervallstudie geringe Verschiebungen sowohl von jüngeren Patienten als auch von älteren Patienten zu mittleren Altersklassen.
2. In der Studie HD Intervall zeigen mehr Patienten niedrigere Tumorausbreitungsstadien als in der Studie HD 95, hingegen weniger Patienten intermediäre und fortgeschrittene Stadien. Insbesondere tritt in der Studie HD Intervall häufiger das Stadium I A auf.
3. Ohne Betreuung durch ein Referenzzentrum in der Therapiephase wurden 83,7 % der HD Intervallpatienten in der protokollgerechten Therapiegruppe behandelt. 10,4 % der Patienten erhielten zu wenig Chemotherapie und 5,9 % zu viel Chemotherapie. Somit erhielt etwa jeder sechste Patient eine suboptimale Chemotherapie.
4. 73,6 % der Patienten mit ausschließlich retrospektivem Review erhielten eine protokollgerechte Bestrahlungsdosis. 16,9 % der Patienten wurden mit einer zu hohen und 9,5 % mit einer zu geringen Bestrahlungsdosis bestrahlt. Insgesamt erhielt etwa jeder vierte Patient ohne Studienleitungsberatung eine suboptimale Bestrahlungsdosis.
5. Ohne zentrales Review in der Therapiephase wurden 78,5% der Patienten mit einer korrekten Anzahl an Bestrahlungsfeldern bestrahlt. Bei 9,6% der Patienten wurden zu wenige Bestrahlungsfelder appliziert und bei 11,8% zu viele. Somit wich bei etwa jedem 5. Patienten ohne Studienleitungsberatung die Anzahl der Bestrahlungsfelder von den Protokollempfehlungen ab.
6. Bei Betrachtung der Therapiekombination aus Chemo- und Strahlentherapie (inkl. Dosis und Feldern) erhielten 54,2% der Patienten ohne Betreuung durch ein Referenzzentrum in der Therapiephase eine korrekte Therapie und 40,0% eine vom Protokoll in mindestens einer Komponente abweichende Therapie. 21,3% der Patienten hatten mindestens eine Therapiekomponente mit zu geringer Ausprägung und 23,2 % der Patienten mindestens eine Therapiekomponente mit zu intensiver oder extensiver Ausprägung.

7. Patienten mit Betreuung durch ein Referenzzentrum in der Therapiephase zeigen deutlich weniger Abweichungen von der protokollgerechten Therapie als Patienten ohne Betreuung in der Therapiephase. In der HD Intervallstudie hatten 1,9%, in der HD 95-Studie 5,0% der Patienten mit zentralem Review in der Therapiephase Protokollabweichungen.
8. In Kaplan-Meier Überlebensanalysen erreichen die Studien HD Intervall und HD 95 ein annähernd gleiches Overall Survival.
9. Time to Progression (TTP)-Berechnungen ohne Berücksichtigung der nicht bestrahlten Patienten der Review-Therapiegruppen (RTG) 2 und 3 zeigen signifikant schlechtere Behandlungsergebnisse für die Studie HD Intervall im Vergleich zur Studie HD 95.
10. HD Intervallpatienten mit ausschließlich retrospektivem Review erzielen signifikant schlechtere TTP-Ergebnisse im Vergleich zu HD 95-Patienten.
11. Inkomplette Therapien führen in beiden Studien zu signifikant schlechteren TTP-Ergebnissen im Vergleich zu Behandlungen mit studienkonformen Therapien.
12. RTG 1-Patienten der HD Intervallstudie zeigen im Vergleich zu RTG1-Patienten der HD 95 Studie schlechtere Behandlungsergebnisse - auch beim Vergleich nur der komplett behandelten Subgruppen und nur der Patienten mit zentralem Review in der Therapiephase. Die erhöhten Ereignisraten in der RTG 1 der HD Intervallstudie sind daher nicht bzw. nicht ausschließlich auf eine unzureichende Therapieintensität und eine fehlende Beratung durch ein Referenzzentrum zurückzuführen.
13. In der Studie HD Intervall erweisen sich das männliche Geschlecht und die inkomplette Therapie als signifikante Risikofaktoren.
14. Für Patienten ohne zentrales Review in der Therapiephase wurde nur die inkomplette Therapie als unabhängiger Risikofaktor ermittelt.
15. Für Patienten mit kompletter Therapie erweist sich das männliche Geschlecht als Risikofaktor.
16. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Beratung eines Referenzzentrums die Therapieergebnisse beim Morbus Hodgkin in Kindes- und Jugendalter positiv beeinflussen kann.

Lebenslauf

Geboren: 06.03.1963 in Berlin

Familienstand: verheiratet, zwei Söhne (geb. 1986 und 1989)

Schule/Studium:

1969 - 1976 Polytechnische Oberschule

1976 - 1981 Erweiterte Oberschule „Heinrich Hertz“
(Gymnasium mit mathematischer Spezialrichtung)

1981 - 1986 Physik-Studium an der Humboldt-Universität zu Berlin
Abschluss als Diplom-Physiker, Spezialisierung:
Medizinische Physik (Diplomthema: Strömungsverhalten von
Blutsuspensionen in Kapillarsystemen)

2002 - 2004 postgraduales Teilzeitstudium "Medizinische Physik" an der
Humboldt-Universität zu Berlin und Freien Universität Berlin,
Abschluss als Medizinphysikerin

Beruflicher Werdegang:

1986 - 1991 Entwicklungsingenieur im Werk für Fernsehelektronik Berlin
(Forschungsschwerpunkt: Photolithographie bei der Herstellung
superfeiner Strukturen)

9/1991 - 2/1993 Weiterbildung zum Technischen Redakteur

1993 Technischer Redakteur bei den Firmen DokuPlus und
Hucho communication (Schwerpunkte: Erstellen von
Bedienanleitungen für medizintechnische Geräte sowie von
Präsentationssystemen und Lernsoftware)

1994 Honorararbeiten für WUMI CONSULT Gesellschaft für
Umweltberatung mbH (Erstellen von Multimedia-
Visualisierungssystemen im Umweltbereich)

9/1994 - 6/1995 Projektleiterin bei der INU gGmbH,
Thema: Regenwassernutzung in Hellersdorf

- 7/1995 - 12/2003 Studienkoordinatorin bei der multizentrischen Therapie-
optimierungsstudie GPOH-HD 95 zur Behandlung des Morbus
Hodgkin im Kindes- und Jugendalter im Klinikum Berlin-Buch
(Studienleiter Dr. Wolfgang Dörffel, Aufgabenschwerpunkte:
Studien- und Datenmanagement, Korrespondenz, Statistiken,
Mitarbeit an Publikationen und Tagungspräsentationen)
- 6/2004 - 5/2010 Koordinatorin des Tumorzentrums Berlin-Buch
(Management, Leitung der Tumordokumentation, Führung eines
klinischen Krebsregisters, Erstellen von Statistiken, Organisation
von Fortbildungsveranstaltungen und Tumorkonferenzen)
- seit 6/2010 Medizinphysikerin in der Klinik für Nuklearmedizin am HELIOS
Klinikum Berlin-Buch

Projekte:

- 2009-2010 Leiterin des Projekts DKS 2008.16, gefördert durch die Deutsche
Kinderkrebsstiftung: „Retrospektive Referenzradiodiagnostik
und -therapiestratifizierung für die Studie HD-Intervall zur
Behandlung des Hodgkin Lymphoms im Kindes- und Jugendalter:
Statistische Analysen zum Stellenwert der zentralen
Referenzbegutachtung für die optimale Diagnostik und den
Behandlungserfolg“

Berlin, den 18.04.2011

Heike Lüders

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Heike Lüders, dass ich die vorliegende Dissertation ohne unzulässige Hilfe Dritter selbst verfasst habe. Ich habe dabei keine anderen als die angegebenen Quellen benutzt.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Berlin, den 18.04.2011

Heike Lüders

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich versichere, dass von mir, Heike Lüders, keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation erfolgt sind. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Berlin, den 18.04.2011

Heike Lüders

Danksagung

Ich möchte Herrn Dr. Dörffel als Studienleiter der Studien HD 95 und HD Intervall sowohl für die Überlassung dieses interessanten Themas danken, als auch für seine vielen wertvollen Hinweise und Ratschläge und die jahrelange sehr gute Zusammenarbeit.

Ein großes Dankeschön möchte ich an Herrn Dr. Marciniak richten, der in vielen „Hodgkin“-Sitzungen die CT- und MRT-Bilder der HD Intervallpatienten retrospektiv begutachtet hat. Es waren immer sehr interessante Beratungen in angenehmer Atmosphäre - der Enthusiasmus für den Beruf und das Thema kann wirklich ansteckend sein!

Herrn Professor Haerting möchte ich danken, dass dieses Thema am Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther Universität Halle als Dissertationsthema angenommen und von ihm fachlich umfassend betreut wurde. Viele anregende Diskussionen und hilfreiche Fragen haben richtungweisend zum Gelingen beigetragen.

Herrn Professor Körholz als Betreuer aus klinischer Sicht möchte ich für seine rasche Bearbeitung, die kritischen und hilfreichen Hinweise und auch insgesamt für seine Unterstützung danken.

Als weiteren Mitgliedern im „Hodgkin-Team“ möchte ich Frau Dr. Rühl und Herrn Dr. Wickmann für die immer sehr gute Zusammenarbeit und die anregenden Diskussionen danken.

Danken möchte ich den Ärzten und Dokumentationsmitarbeitern der vielen Kliniken, in denen die HD-Intervallpatienten 2001 und 2002 behandelt wurden, dass Sie mir so viele Jahre nach deren Behandlung die Bildgebung der Patienten organisiert und zugeschickt haben.

Meinem langjährigen Arbeitgeber, dem HELIOS Klinikum Berlin-Buch und insbesondere Herrn Professor Dresel möchte ich für die Schaffung der Voraussetzungen zum Erstellen dieser Arbeit und die fortwährende Unterstützung danken.

Von Herzen möchte ich meinem Mann Andreas danken. Er hat diese Arbeit akribisch Korrektur gelesen. Vor allem aber hat er mir jederzeit den Rücken frei gehalten und insbesondere auch für das perfekte kulinarische Umfeld gesorgt.

Berlin, den 18.04.2011

Heike Lüders