

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin an der
Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. med. Dieter Körholz

**Prognostische Faktoren in der Behandlung des klassischen Hodgkin Lymphoms
bei Kindern und Jugendlichen**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

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

von Annekathrin Bartels, geb. vom Ende
geboren am 03.04.1981 in Hamburg

Betreuer: Professor Dr. Dieter Körholz
Professor Dr. Christine Mauz-Körholz

Gutachter: Professor Dr. Christine Mauz-Körholz
Professor Dr. Paul Gerhard Schlegel (Würzburg)
PD Dr. Peter Vorwerk (Magdeburg)

Datum der Eröffnung des Promotionsverfahrens: 01.November 2011

Datum der Verteidigung: 28.Juni 2012

Referat

Einleitung: Für das Hodgkin Lymphom sind zahlreiche Prognosefaktoren bekannt. Die Bedeutung von Prognosefaktoren ist in den letzten Jahren mit Intensivierung der Therapie und dementsprechend verbesserten Therapieergebnissen geringer geworden. Da die heutigen Konzepte auf eine Therapieabschwächung zur Reduktion von Spätfolgen abzielen, kann die Bedeutung von Prognosefaktoren wieder ansteigen.

Ziel: An einem großen Kollektiv von Kindern und Jugendlichen mit einem klassischen Hodgkin Lymphom (cHL) sollte geklärt werden, ob aus den DAL/GPOH-HD Studien und aus der Behandlung des cHL bei Erwachsenen bekannte Risikofaktoren eine Bedeutung besitzen. Weiterhin sollte ein Risikoscore-System zur Abschätzung des Rezidivrisikos anhand der untersuchten Risikofaktoren etabliert werden.

Material und Methoden: In die Analyse eingeschlossen wurden 573 Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom, die zwischen November 2002 und Dezember 2005 als Studienpatienten in der GPOH-HD 2002 Studie registriert wurden (287 männlich, 286 weiblich, 195 Therapiegruppe (TG) 1, 139 TG 2, 239 Patienten TG 3). Das initiale Tumolvolumen konnte für 408/573 Patienten bestimmt werden. Untersucht wurden die Prognosefaktoren B-Symptome (218/573), extranodaler Befall (170/573), Histologie (531/573 mit zentraler Referenzpathologie), Stadium IV (136/573), BSG > 50 (76/172), Hämoglobin < 10,5 g/dl (96/360) und Leukozytenzahl ≥ 15 Gpt/l (70/362) sowie das Tumolvolumen initial und nach zwei Kursen Chemotherapie.

Ergebnisse: Die Patienten mit den Prognosefaktoren Leukozytenzahl > 15 Gpt/l oder Hämoglobin < 10,5 g/dl oder die 10% Patienten mit dem größten initialen Tumolvolumen wiesen ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben auf ($p=0,04$, $p=0,01$, $p=0,004$). Patienten mit den Prognosefaktoren B-Symptome oder Hämoglobin < 10,5 g/dl oder die 10% Patienten mit dem größten Tumolvolumen wiesen ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben auf ($p<0,001$, $p=0,006$, $p=0,024$). Die Patienten mit den Risikofaktoren Hämoglobin < 10,5 g/dl und Tumolvolumen ≥ 400 ml wurden in einem Risikoscore-System untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Patienten ohne Risikofaktoren ein signifikant höheres progressionsfreies Überleben aufwiesen. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse erwiesen sich ein initiales Tumolvolumen ≥ 400 ml und ein Hämoglobinwert < 10,5 g/dl als unabhängige Prognosefaktoren für das progressionsfreie Überleben.

Schlussfolgerung: Die Bedeutung einiger bekannter Prognosefaktoren konnte bestätigt werden. Erstmals konnte die prognostische Bedeutung des Gesamttumorummens demonstriert werden. Es wurde ein Risikoscore-System entwickelt, das Patienten mit einer sehr guten Prognose identifizieren kann.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Entwicklung der Behandlungskonzepte für das Hodgkin Lymphom bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland seit 1978	1
1.2	Prognostische Faktoren bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Hodgkin Lymphom	4
1.3	Untersuchung zum Tumorvolumen bei Patienten mit Hodgkin Lymphom	8
2	Fragestellung	10
3	Patienten und Methodik	11
3.1	Patientencharakteristik	11
3.2	Methoden	13
3.2.1	Histopathologische Untersuchung	13
3.2.2	ProtokollgemäÙe bildgebende Diagnostik	13
3.2.3	Definition der Erkrankungsstadien	14
3.2.4	Studientherapie gemäß GPOH-HD 2002	15
3.3	Zentrale Referenzbegutachtung	17
3.4	Statistische Methoden	19
4	Resultate	20
4.1	Überprüfung der prognostischen Bedeutung klassischer, aus den GPOH-HD-Studien bekannter, Risikofaktoren	20
4.2	Überprüfung der prognostischen Bedeutung von Risikofaktoren, die in der Behandlung des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten identifiziert wurden	28
4.3	Prognostische Bedeutung des Tumorvolumens in der Behandlung des klassischen Hodgkin Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen	34
4.3.1	Initiales Tumorvolumen	34
4.3.2	Tumorvolumen nach 2 Kursen Chemotherapie	41
4.4	Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse	46

4.5	Etablierung eines Risikoscore-Systems zur Abschätzung des Rezidivrisikos bei Kindern und Jugendlichen mit einem klassischen Hodgkin Lymphom	48
5	Diskussion	51
5.1	Prognostische Faktoren	51
5.2	Bedeutung der Tumorumfänge für die Behandlung des Hodgkin Lymphoms	59
5.3	Bedeutung der Risikoscores für die Behandlung des Hodgkin Lymphoms	60
6	Zusammenfassung	63
7	Literaturverzeichnis	65
8	Thesen der Arbeit	77
	Lebenslauf	
	Selbständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Dissertationsversuche	
	Danksagung	

Verzeichnis der Abkürzungen

cHL	Klassisches Hodgkin Lymphom
GPOH-HD	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie – Hodgkin Disease
DAL	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung
EROTC-Studie	European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Studie
OPPA	Vincristin, Procarbazin, Prednisolon, Doxorubizin
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon
OPA	Vincristin, Prednisolon, Adriamycin
OEPA	Vincristin, Etoposid, Prednisolon, Adriamycin
OE*PA	OEPA mit erhöhter Etoposiddosis (5 Tage)
COPDAC	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon, Procarbazin
TG	Therapiegruppe
EF□	Ereignisfreies Überleben
OS	Gesamt□erleben (overall survival)
NS	Noduläre Sklerose
MC	Mischtyp
LR	lymphozytenreicher Subtyp
LD	lymphozytenarmer Subtyp
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
E-Befall	Lokalisierte extralymphatische Befall
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
WBC	Anzahl der Leukozyten im peripheren Blut
IL	Interleukin
sIL2R	Löslicher Interleukin 2 Rezeptor
IL2Rα	Löslicher Interleukin 2 Rezeptor alpha
G-CSF	Granulocyte-Colony stimulating Factor
TNFr	Tumornekrosefaktor Rezeptor

TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
VCAM-1	Vascular-Cellular Adhesion Molecule 1
ICAM-1	Inter-Cellular Adhesion Molecule 1
CD 30	Cluster of Differentiation Antigen 30
CD 15	Cluster of Differentiation Antigen 15
HLA	Human Leukocyte Antigen
IPS	International Prognostic Score for advanced Hodgkin`s Disease
Hb	Hämoglobingehalt
g/dl	Gramm/Deziliter
g/L	Gramm/Liter
mg/m ²	Milligramm/Quadratmeter
mmol/l	Millimol/Liter
Gy	Gray
ml	Milliliter
cm	Centimeter
mm	Millimeter
Gpt/l	Giga-Parts pro liter
i.v.	Intravenös
p.o.	per os
p	Signifikanz
SF	Standartfehler
Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
bzw.	beziehungsweise
DFS	Disease-Free Survival
EFS	Event-Free Survival
rTB	auf die Körperoberfläche bezogenes Tumolvolumen
HRR	Hazard rate ratio (Effektschätzer)
ANOVA	Analysis of variance

1 – Einleitung

1.1 Entwicklung der Behandlungskonzepte für das Hodgkin Lymphom bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland seit 1978

Die deutsche Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie – Hodgkin Disease (GPOH-HD) – 2002 Studie ist die 7. Therapieoptimierungsstudie in einer Reihe von Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung (DAL) / GPOH Studien für pädiatrische Patienten mit Hodgkin Lymphom. Allen sieben Studien liegt ein kombiniertes Behandlungsschema aus Chemotherapie und Radiotherapie zu Grunde [1]. Mit Hilfe dieses Behandlungsschemas wurde Schritt für Schritt die Behandlung des Hodgkin Lymphoms von Kindern und Jugendlichen verbessert.

Die erste Studie war die DAL-HD 78 – Studie. Diese Studie setzte die therapeutische Grundlage. Zu Beginn erhielten die Patienten aller Stadien zwei Induktionschemotherapie-Kurse (Vincristin, Procarbazin, Prednisolon und Doxorubicin (OPPA)). Im Anschluss erhielten alle Patienten Radiotherapie (36-40 Gy Bestrahlung für die involvierten Regionen und 18-20 Gy für die daran angrenzenden Regionen). Für Patienten mit niedrigen Krankheits-Stadien (IA, IB und IIA) war die Therapie nach der Bestrahlung beendet. Patienten mit mittleren und fortgeschrittenen Stadien (IIB-IV) erhielten zusätzlich Konsolidierungschemotherapie-Zyklen (Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison (COPP)) [2,3]. Auf Mechlorethamin wurde in der kombinierten Chemoradiotherapie verzichtet, da der Verdacht bestand, dass Mechlorethamin sekundäre hämatologische Erkrankungen hervorruft [4].

1982 folgte die zweite Studie (DAL-HD 82). Ziele dieser Studie waren einerseits eine Reduktion der Chemo- und Radiotherapie zu prüfen und andererseits, basierend auf der in der HD-78 Studie entwickelten Strategie für die selektive Splenektomie [2], die Indikation für die Splenektomie zu limitieren [5]. Die Patienten wurden in dieser Studie erstmals in drei Therapiegruppen (TG), basierend auf ihrem Befallsstadium, stratifiziert (TG-1: Stadium IA/IIA, TG-2: Stadium IIB/IIIA, TG-3: Stadium IIIB/IV). In Abhängigkeit von der Therapiegruppe erfolgte eine Staffelung der OPPA/COPP Zyklen. Patienten aus Therapiegruppe 1 erhielten zwei Zyklen OPPA, Patienten aus Therapiegruppe 2 erhielten zwei Zyklen OPPA und im Anschluss zwei Zyklen COPP und Patienten der Therapiegruppe 3 erhielten zwei Zyklen OPPA und im Anschluss vier Zyklen COPP. In der anschließenden Strahlentherapie wurden ausschließlich die initial nachweisbar betroffenen Regionen bestrahlt. Weiterhin erfolgte eine Reduktion der Radiotherapie

auf 35 Gy, 30 Gy bzw. 25 Gy (Therapiegruppe 1,2 bzw. 3). Im Falle von unzureichendem Therapieansprechen wurde die Bestrahlungsdosis in den Therapiegruppen 2 und 3 auf 35 bzw. 30 Gy erhöht [5]. In dieser Studie zeigte sich, dass die Raten für ereignisfreies Überleben (EFÜ) nach 6 Jahren mit 99% in Therapiegruppe 1, 94% in Therapiegruppe 2 und 86% in Therapiegruppe 3 günstig waren. Somit wurde gezeigt, dass die Radiotherapie bei Kombination mit einer effektiven Chemotherapie auf die betroffenen Regionen beschränkt und auch in der Dosierung reduziert werden konnte [5-7].

1985 wurde die dritte Studie eröffnet (DAL-HD 85). Ziel dieser Studie war es Procarbazin aus der OPPA/COPP-Chemotherapie zu eliminieren, da sich bei einem Teil der Knaben aus den vorangegangenen Studien bleibende testikuläre Funktionsstörungen ergeben hatten, die auf das Procarbazin zurückzuführen waren [8,9]. In dieser Studie erhielten Patienten der Therapiegruppe 1 zwei Zyklen (Vincristin, Prednison und Adriamycin (OPA)), Patienten der Therapiegruppe 2 zwei Zyklen OPA und zwei Zyklen (Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat, Prednison (COMP)) und Patienten der Therapiegruppe 3 zwei Zyklen OPA und vier Zyklen COMP. Die anschließende Radiotherapie war gegenüber der HD-82 Studie unverändert [10]. Die Rate für ereignisfreies Überleben nach 3 Jahren erwies sich in allen drei Therapiegruppen (91%, 59% und 62%) als signifikant schlechter als in der Studie HD-82 [10]. Die Studie wurde deshalb vorzeitig beendet. Diese Ergebnisse zeigten, dass Procarbazin bei der Behandlung des Hodgkin Lymphoms ein extrem effektives Medikament darstellt [10]. Des Weiteren wurde auf der Basis retrospektiver statistischer Untersuchungen [2,11] in der Studie HD-85, wie oben schon beschrieben, schrittweise die Indikation zur Splenektomie und auch explorativen Laparotomie eingeschränkt [10].

1987 wurde dann die vierte Therapieoptimierungsstudie eröffnet. Auf Grund der Ergebnisse aus der Studie HD-85 [10] wurde Procarbazin in einen Teil der Chemotherapiezyklen wieder eingeführt. Patienten der Therapiegruppe 1 erhielten 2 Zyklen OPA, Patienten der Therapiegruppe 2 erhielten 2 Zyklen OPA und zwei Zyklen COPP und Patienten der Therapiegruppe 3 erhielten 2 Zyklen OPPA und vier Zyklen COPP [7]. Das Hauptziel dieser Studie war die Reduktion der Strahlendosis in den drei Behandlungsgruppen auf 30, 25 bzw. 20 Gy zu überprüfen. Ein zweites Ziel dieser Studie war es die Entscheidungsstrategie für die selektive Laparotomie, die in der Studie DAL-HD-82 entwickelt worden war [11], an einer größeren Patientenzahl zu erproben. Auch die Indikation für die selektive Splenektomie wurde weiter reduziert [7].

Der Vergleich mit den Vorstudien DAL-HD-82 und DAL-HD-85 zeigte, dass das EFÜ mit 85% zwar besser war als in der HD-85 Studie (70%), aber noch nicht wieder so gut wie in der HD-82 Studie (93%) [7].

1990 wurde die fünfte Studie in der Serie der Therapieoptimierungsstudien des Hodgkin Lymphoms gestartet. Ziele dieser Studie waren die Spätfolgen der Therapie weiter zu reduzieren und gleichzeitig die guten Heilungschancen der HD-82 Studie wieder zu erreichen. Um das Risiko für Fertilitätsstörungen bei den Jungen zu reduzieren wurde Procarbazin gegen Etoposid in den ersten beiden Therapie-Zyklen (OEPA statt OPPA) der Jungen ausgetauscht. Des Weiteren wurden Strahlungsdosen und -felder weiter reduziert auf 25 – 25 – 20 Gy in TG 1-2-3. Auf Grund des im Vergleich zur DAL-HD 82 Studie schlechteren EFÜ in der DAL-HD 87 [12] erhielten die Mädchen wieder OPPA. Die Studie ergab, dass OEPA eine befriedigende Alternative zu OPPA darstellt (EFÜ 94%/OS 97% mit OPPA und 89%/98% mit OEPA nach 5 Jahren) [13]. Die testikuläre Funktion der Jungen mit Stadium I-IIA war normal unter der Behandlung mit OEPA [14]. Die zusätzliche Chemotherapie mit COPP hatte jedoch einen negativen Einfluss auf die Spermatogenese [14]. Als Ergebnis zeigte sich in der DAL-HD-90 Studie, dass der histologische Subtyp NS2 und B-Symptome einen Einfluss auf das Outcome haben und damit Risikofaktoren darstellen [15]. In der Studiengeneration DAL-HD 90 wurde erstmals die zentrale Referenzbegutachtung eingeführt. Die Dokumentationsbögen, Computertomographiebilder (CT) des Thorax und des Abdomens und die Magnetresonanztomographiebilder (MRT) wurden zentral begutachtet und individuelle Behandlungsvorschläge in Bezug auf die Radiotherapie wurden erstellt. Die Stadieneinteilung, die Therapiegruppenzuteilung und die Auswertung des Therapieansprechens erfolgten für alle Patienten zentral. Diese Referenzbegutachtung und das Erstellen von individuellen Behandlungsvorschlägen wurde unter der Verantwortung des pädiatrisch-onkologischen Studienkoordinators in einem multidisziplinären Team durchgeführt [16].

1995 wurde eine neue Studie initiiert (GPOH-HD-95), mit dem Ziel die Strahlentherapie weiter zu reduzieren bzw. bei Kindern mit kompletter Remission nach Chemotherapie ganz entfallen zu lassen. Negative Folgen der Bestrahlung, besonders radiogene Zweitneoplasien sollten vermieden werden [17-19]. Die Patienten wurden dafür stadienunabhängig im Bezug auf das Therapieansprechen für die Radiotherapie stratifiziert. Patienten mit Therapieansprechen >95% oder Tumorrestvolumina < 2 ml wurden nicht bestrahlt. Bei Patienten mit Tumorrestvolumina < 25% wurden die befallenen Regionen mit 20 Gy bestrahlt. Bei Patienten mit Tumorrestvolumina von

>25% wurden die befallenen Regionen mit 30 Gy bestrahlt. Und Patienten mit Tumorrestvolumina > 50 ml wurden mit 35 Gy bestrahlt [17]. Die Auswertungen dieser Studie ergaben keinen signifikanten Unterschied, in Bezug auf das ereignisfreie Überleben (EFÜ), bei Patienten der Therapiegruppe 1 mit (94%) und ohne (97%) Radiotherapie [20]. Deshalb wurde der Verzicht auf die Radiotherapie bei Patienten der Therapiegruppe 1 mit kompletter Remission in den Standardbehandlungsplan aufgenommen. In den Therapiegruppen 2 und 3 jedoch führte das Auslassen der Radiotherapie bei den Patienten mit kompletter Remission zu signifikant schlechterem EFÜ (79%) ohne Radiotherapie und (91%) mit Radiotherapie [20], so dass die Radiotherapie in diesen beiden Therapiegruppen als Standard beibehalten wurde.

Im Jahr 2002 wurde die HD-2002-Pilot Studie begonnen. In dieser Studie wurde die procarbazinefreie Behandlung der Jungen in den OEPA Zyklen beibehalten, um Gonadotoxizität zu verhindern. In der GPOH-HD-95 Studie hatten die Jungen mit der procarbazinefreien Behandlung aber ein signifikant schlechteres EFÜ gezeigt als die Mädchen [1]. Deshalb erfolgte eine Erhöhung der Etoposiddosis um 20% (OE*PA) in der GPOH-HD-2002-Pilot Studie. Und um Procarbazin auch in der Gruppe der intermediären und fortgeschrittenen Stadien zu eliminieren, wurde es im COPP-Zyklus für Jungen durch intravenöses Dacarbazin ersetzt (COPDAC) [1]. Das Hauptziel dieser Studie war es zu zeigen, dass die Behandlung mit OE*PA-COPDAC der Jungen im Vergleich zur Standardbehandlung der Mädchen mit OP*PA-COPP keine Nachteile in Bezug auf die Rezidivfreiheit und das Überleben hat. Die Studie ergab, dass OP*PA-COPP und OE*PA-COPDAC hinsichtlich der onkologischen Wirksamkeit gleich effektive Behandlungsregime sind [1].

1.2 Prognostische Faktoren bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Hodgkin Lymphom (HL)

Bei **erwachsenen Patienten** mit HL sind zahlreiche Untersuchungen zu Prognosefaktoren durchgeführt worden. Seit Beginn des letzten Jahrhunderts ist bekannt, dass das Hodgkin Lymphom in verschiedene **klinische Stadien** mit einer ansteigenden Krankheitsausbreitung eingeteilt werden kann, und dass mit höherem Stadium die Prognose schlechter wird [21]. In der Ann Arbor Konferenz 1971 in Michigan wurde eine Stadieneinteilung festgelegt, die sich auf die anatomische Ausbreitung bezieht und bis heute verwendet wird [22]. Ihre prognostische Signifikanz ist vielfach untersucht und bewiesen worden [23-29]. Die klinische Erfahrung hat im

Laufe der Jahre aber gezeigt, dass sie nicht als einziger prognostischer Faktor benutzt werden kann, da in den einzelnen Ann Arbor Stadien zum Teil Patienten mit sehr unterschiedlichem Therapieausgang existieren [21].

Die **mediastinale Beteiligung und die Tumormasse** wurde von zahlreichen Autoren als weiterer wichtiger Prognosefaktor beschrieben [30-39]. Insbesondere bei Patienten mit Stadium I und II, die ausschließlich mit Radiotherapie behandelt wurden, ist sie als wichtiger unabhängiger Prognosefaktor beschrieben [40-42].

Weiterhin wurde die Anzahl an **befallenen Lymphknotenarealen** im Rahmen von vielen Studien als wichtiger unabhängiger Prognosefaktor bei erwachsenen Patienten beschrieben [43]. Ein Beispiel hierfür ist EORTC-Studie [44-48].

Der Einfluss von sogenannten **B-Symptomen** auf die Prognose ist bei erwachsenen Patienten seit vielen Jahren bekannt [27,40,43,47,49-54]. Bei der Ann Arbor Konferenz wurde beschlossen, dass nur definierte Allgemein-Symptome wie unerklärtes Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust von über 10% zu den B-Symptomen zählen [22]. Das Auftreten von B-Symptomen korreliert mit dem Krankheitsstadium; in Stadium I sind B-Symptome sehr selten, ihre Frequenz nimmt mit Ansteigen des Stadiums zu, die meisten Patienten in Stadium IV weisen B-Symptome auf [21]. Dennoch beeinflussen B-Symptome die Prognose unabhängig vom Stadium [21].

Als ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor ist der **lokalisierte extralymphatische Befall (E-Befall)** definiert worden. Die Frage seiner prognostischen Wertigkeit wird immer noch kontrovers diskutiert [41,55-59].

Auch die **histologische Klassifikation** [60] ist in zahlreichen Studien hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft untersucht worden [25,27,28,38,43,61-66]. Jedoch konnte kein histologischer Subtyp eindeutig fortlaufend als ein wichtiger unabhängiger Prognosefaktor für Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom nachgewiesen werden [21].

Des Weiteren wurde das **Alter** der Patienten in vielen Studien hinsichtlich seiner prognostischen Wertigkeit untersucht. Höheres Alter wurde dabei in Zusammenhang mit einem schlechteren Überleben gebracht [25-29,43,48,66-76]. Jedoch ist dabei noch zu beweisen, ob das Hodgkin Lymphom selbst sich bei älteren Patienten aggressiver verhält als bei jüngeren oder ob dabei weitere Faktoren, wie die höhere Morbidität im Alter, eine Rolle spielen [21].

Das **Geschlecht** ist international schon lange als Prognosefaktor bekannt. Vielfach beschrieben ist, dass Männer eine schlechtere Prognose haben als Frauen [28,29,43,47,77-84]. Frauen erkranken häufig an dem histologischen Subtyp noduläre Sklerose, haben frühe Krankheitsstadien und sind oft asymptomatisch [21].

Auch die **Erythrozytensedimentationsrate** ist ein seit vielen Jahren bekannter Prognosefaktor [23,47,48,85]. Es bleibt dabei umstritten, ob deren Einfluss wirklich unabhängig von anderen Faktoren wie z.B. Stadium, Geschlecht, Alter und histologischem Subtyp zu sehen ist [28,74,86].

Auch hämatologische Parameter wie eine **Lymphozytose**, **Lymphopenie** [29,54,74,87-93], **Hämoglobinwert** [29,77,94-96], **Leukozytose** [97], **Leukopenie** [83,94], **Thrombozytopenie** und **selektive Eosinophilie** [21] sind in vielen Studien hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit untersucht worden. Aber auch für diese Parameter konnte bis jetzt nicht eindeutig nachgewiesen werden, dass es sich um unabhängige Prognosefaktoren handelt. Darüber hinaus wurde **erniedrigtes Albumin im Serum** in mehreren Studien als signifikanter Prognosefaktor beschrieben [29,43,59].

Als „modernere Parameter“ konnten Rautert et al. ein **erhöhtes Interleukin-10 Serumlevel** vor Behandlungsbeginn als signifikant unabhängigen Risikofaktor für ein frühes Behandlungsversagen bei Patienten mit Hodgkin Lymphom im fortgeschrittenen Stadium identifizieren [98]. Auch das FDG-PET ist als ein weiterer Prognosefaktor untersucht worden. Hutchings et al. beschrieben 2005, dass Patienten in fortgeschrittenen Stadien mit noch positiven FDG-PET Ergebnissen im frühen Restaging ein hohes Risiko für ein Rezidiv haben [99]. Bei Patienten mit Hodgkin Lymphom sind besonders in den letzten Jahren noch viele weitere Prognosefaktoren untersucht worden. Dazu zählen ein erhöhtes Level von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen wie sIL2R, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-13, G-CSF, TNF α , TNF β , IL2R α [100-102] VCAM-1 und ICAM-1 [103,104], lösliches CD30 [103,105,106] und CD 15 Expression [107] sowie erniedrigte HLA-Klasse II Expression von Reed-Sternberg Zellen [108]. Weiterhin zählen dazu auch Eisen im Serum [109,110], Thymidinkinase [111], Ferritin [109,112], Coeruloplasmin [109], β 2-Mikroglobulin [113], C-reaktives Protein und Laktatdehydrogenase [21,86]. Um die Wertigkeit dieser Faktoren zu beurteilen, müssen jedoch noch weitere Studien an größeren Patientenzahlen durchgeführt werden.

Mit dem Ziel eine Vorhersage des Behandlungsergebnisses zu machen, und um Risikopatienten noch genauer hinsichtlich der von ihnen benötigten Therapie einzuteilen, sind Prognosescores entwickelt worden [43,59,114]. Ein vielfach angewandtes Beispiel ist der „International Prognostic Score for advanced Hodgkin's Disease“ (IPS) [29]. Die Patienten werden dabei in Bezug auf das Vorliegen der ungünstigen Prognosefaktoren Serumalbumin < 4g/dl, Hämoglobin < 10,5 g/dl,

männliches Geschlecht, Alter \geq 45 Jahre, Stadium IV, Leukozytose und Lymphozytopenie in Gruppen eingeteilt. Je mehr der beschriebenen Risikofaktoren vorliegen, desto ungünstiger ist die Prognose. Einige Autoren verglichen die verschiedenen Prognosescores und kamen zu dem Schluss, dass die existierenden Prognosescores sinnvoll sind, aber an größeren Patientenzahlen noch verbessert werden müssen [115]. Neue Prognosefaktoren haben einzeln nur geringen klinischen Einfluss, könnten aber in Prognosescores miteinbezogen werden [113].

Im Gegensatz zu den Untersuchungen bei erwachsenen HL-Patienten konnten bei Kindern eher weniger Prognosefaktoren identifiziert werden, möglicherweise da weniger große Patientenzahlen untersucht werden konnten.

Im Rahmen der DAL-HD-90 Studie wurden die Prognosefaktoren hohes Stadium, B-Symptome, Anzahl von befallenen Lymphknotenregionen, Histologie und Remissionsstatus nach Chemotherapie bei 552 Kindern analysiert. In dieser Studie hatten nur der **histologische Subtyp NS2** und **B-Symptome** einen unabhängigen Einfluss auf das Behandlungsergebnis bei Kindern mit Hodgkin Lymphom [15]. Arya et al. beschrieben in einer Studie an 148 Kindern mit Hodgkin Lymphom in Indien, dass **Stadium, B-Symptome, Anämie, Milz- und Knochenmarkbeteiligung** ungünstige Prognosefaktoren in Bezug auf das Überleben waren [116]. Belgaumi et al. beschrieben im Rahmen einer Studie an 367 Kindern mit Hodgkin Lymphom in Saudi Arabien, dass Patienten mit **Stadium IV** vermehrt Risikofaktoren wie B-Symptome sowie „bulky disease“ (d.h. große Mediastinaltumoren) aufwiesen als Patienten mit Stadium I-III und damit ein schlechteres Überleben hatten als Patienten ohne diese Faktoren [117]. Smith et al. beschrieben anhand einer Untersuchung an 328 Kindern in den USA, dass Kinder mit **männlichem Geschlecht, Stadium IIB, IIIB oder IV, „bulky mediastinal disease“, erhöhten Leukozyten und erniedrigtem Hämoglobingehalt** in einer multivariaten Analyse ein signifikant niedrigeres krankheitsfreies Überleben zeigten [118]. In der Arbeit von Oguz et al. [119] wurden die Faktoren Alter, Geschlecht, Stadium (nach Ann-Arbor-Klassifikation), Histologie, Vorliegen von mediastinalem „bulky disease“ (die thorakale Rate der maximalen transversalen Tumorausbreitung ist \geq 0.33 des thorakalen Innendurchmessers, gemessen auf der Höhe des 5./6. thorakalen Wirbels, oder ein peripher betroffener Lymphknoten \geq 10 cm in seiner größten Ausdehnung), Vorhandensein von extranodalem Befall, Anzahl der befallenen Lymphknoten, Vorhandensein von B-Symptomen, Hämoglobingehalt (Hb), Leukozytenzahl, Erythrozytensedimentationsrate (ESR) und die Höhe der Laktatdehydrogenase im Serum bei 65 Kindern untersucht. In

univariaten Analysen konnte dargestellt werden, dass extranodaler Befall, Hämoglobingehalt < 11 g/dl, Anzahl an befallenen Lymphknotenregionen und ein hohes Stadium mit einem signifikant niedrigeren EFÜ assoziiert waren. In multivariaten Analysen wurde herausgefunden, dass nur **Stadium IV** ein signifikant unabhängiger Prognosefaktor für ein niedrigeres EFÜ ist [119]. Demgegenüber zeigten Celkan et al. in einer Studie an 170 Kindern, dass hämatologische Parameter wie Leukozytenzahl, Hämoglobinwert und ESR keinen signifikanten prognostischen Einfluss hatten [120]. Insgesamt scheint die Identifikation von Risikofaktoren aber nicht nur von der untersuchten Patientenzahl, sondern auch von der verabreichten Therapie abzuhängen. So konnten Löffler und Hasenclever zeigen, dass bei einer Intensivierung der Behandlung die Bedeutung von Prognosefaktoren verschwindet [121].

1.3 Untersuchung zum Tumorvolumen bei Patienten mit Hodgkin Lymphom

Das Tumorvolumen ist im Rahmen von Studien an erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom in verschiedenen Stadien mehrfach untersucht worden [87,122-128]. Dabei ist, wie oben beschrieben, besonders viel Wert auf die Untersuchung des mediastinalen Befalls gelegt worden. Wie nachfolgend ausführlich dargestellt, haben Specht et al. die prognostische Relevanz des Tumorvolumens wiederholt hervorgehoben.

Um das Tumorvolumen möglichst präzise zu definieren sind verschiedene Methoden entwickelt worden. In einer Studie an 94 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom sind die Behandlung mit Radiotherapie allein und mit Chemoradiotherapie in Kombination verglichen worden. Das initiale Tumorvolumen wurde dabei aus der Summe der befallenen Regionen und der Tumorgroße in jeder Region errechnet. Bei den nur mit Radiotherapie behandelten Patienten bestand bei einem großen Tumorvolumen ein erhöhtes Rezidivrisiko [123]. In einer Studie an 142 Patienten wurde gezeigt, dass das Tumorvolumen der wichtigste prognostische Faktor für das DFS (Disease-Free Survival) war, und dass Patienten mit großem Tumorvolumen eine intensivere Behandlung benötigten [124]. Dieses Ergebnis wurde durch eine Studie an 143 Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium III bestätigt, die ergab, dass das initiale Tumorvolumen der einzige signifikant unabhängige Prognosefaktor für das DFS war [125]. Weiterhin wurde in einer Studie an 290 Patienten im frühen Stadium (I und II) mit Hodgkin Lymphom gezeigt, dass das Tumorvolumen der wichtigste Prognosefaktor für das DFS war, sowohl bei Patienten, die mit Chemo- und Radiotherapie behandelt wurden, als auch bei Patienten, die nur mit Radiotherapie

behandelt wurden. Des Weiteren wurde in der Studie gezeigt, dass Patienten mit einer bestimmten Kombination aus Tumorvolumen, histologischem Subtyp und Geschlecht ein hohes Rezidivrisiko aufweisen [126].

Gobbi et al. zeigten an 121 Patienten mit Hodgkin Lymphom, dass das Tumorvolumen bezogen auf die Körperoberfläche ein wichtiger Prognosefaktor sein könnte [122]. Untersuchungen zur Bedeutung des Tumorvolumens bei Kindern und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom liegen nicht vor.

2 - Fragestellung

Die vorhandene Literatur zeigt, dass der Nachweis von Prognosefaktoren in verschiedenen Studien zum Hodgkin Lymphom sehr variabel ist. Dies kann mit der oftmals kleinen Patientenzahl zusammenhängen. Darüber hinaus werden in den Studien an erwachsenen cHL Patienten andere Risikofaktoren identifiziert als in den GPOH-HD-Studien, schließlich wurde der Wert des Tumorzvolumens als Risikofaktor bislang in Studien an Kindern und Jugendlichen noch nicht untersucht. In dieser Dissertation wurde an einem großen Kollektiv von Kindern und Jugendlichen mit einem cHL, die nach der GPOH-HD 2002 Studie behandelt wurden, folgende Fragestellungen untersucht:

1. Haben in dem untersuchten Patientenkollektiv (GPOH-HD 2002) Patienten mit einem klassischen Hodgkin Lymphom die aus den DAL/GPOH-Studien bekannten Risikofaktoren eine prognostische Bedeutung?
2. Können Risikofaktoren, die bei erwachsenen Patienten identifiziert wurden, auch in diesem Patientenkollektiv eine prognostische Bedeutung haben?
3. Ist das Tumorzvolumen in der Behandlung des klassischen Hodgkin Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen von prognostischer Bedeutung?
4. Kann ein Risikoscore-System zur Abschätzung des Rezidivrisikos bei Kindern und Jugendlichen mit einem klassischen Hodgkin Lymphom anhand der untersuchten Risikofaktoren etabliert werden?

3 – Patienten und Methodik

3.1 Patientencharakteristik

Die GPOH-HD 2002 Studie war vom 15.11.2002 bis zum 31.12.2005 für die Rekrutierung von Patienten geöffnet. Aus 97 Zentren aus Deutschland, Österreich, Schweiz, Schweden, den Niederlanden und Norwegen wurden 660 Kinder und Jugendliche mit einem Hodgkin Lymphom in die GPOH-HD 2002 Studie gemeldet. Eingeschlossen wurden neuerkrankte Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre mit histologisch bestätigter Diagnose entweder eines klassischen oder eines lymphozytenprädominanten Hodgkin Lymphoms. Der Datenabgleich mit dem deutschen Kinderkrebsregister zeigte, dass nahezu 98% aller deutschen an einem Hodgkin Lymphom erkrankten bis 15 Jahre alten Kinder in diese Studie eingebracht wurden [129,130].

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Leipzig geprüft und genehmigt. Patienten und/oder ihre Eltern wurden ausführlich aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis. Die Zentren waren verpflichtet, das Protokoll auch von der lokalen Ethikkommission genehmigen zu lassen.

Von November 2002 bis Dezember 2005 wurden 660 Patienten für die Studie gemeldet. Davon konnten 30 Patienten wegen fehlender Einschlusskriterien und/oder Ausschlusskriterien nicht eingeschlossen werden. Die Gründe waren wie folgt: Bei 5 von diesen 30 Patienten wurde die Diagnose durch die Referenzpathologie geändert. 5 Patienten hatten Begleiterkrankungen (2 Patienten hatten Immundefekte, 2 Patienten hatten kardiale Erkrankungen und ein Patient hatte ein sekundäres Hodgkin Lymphom). 10 Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 18 Jahre. 8 Patienten waren von nicht teilnehmenden Studienzentren (sogenannte Beobachtungspatienten) und 2 Patienten hatten schon vor Beginn des Studienprotokolls eine andere Chemotherapie erhalten. Weitere 57 Patienten wurden in die Analyse der vorgelegten Dissertation nicht miteinbezogen, da bei ihnen ein lymphozytenprädominantes Hodgkin Lymphom vorlag. Letztendlich wurden in der vorgelegten Dissertation die Daten von 573 Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom ausgewertet.

Von diesen 573 Patienten waren 287 Jungen (50,1%) und 286 Mädchen (49,9%). Das mittlere Alter betrug 14 Jahre mit einer Spannweite von 2,8 bis 18 Jahre. Bei 567 von den 573 Patienten (99%) erfolgte eine zentrale Stadieneinteilung. Bei 9 Patienten (1,4%) erfolgte die Einteilung in Therapiegruppen lokal und wich ab von der zentralen Therapiegruppeneinteilung. 15 Patienten (2,6%) erhielten eine individuell abweichende

Chemotherapie. Die vorliegende Analyse basiert auf der Therapiegruppe in der der Patient behandelt wurde. 195 Patienten (34%) wurden in Therapiegruppe 1 eingeteilt, 139 Patienten (24,3%) wurden in Therapiegruppe 2 eingeteilt und 239 Patienten (41,7%) wurden in Therapiegruppe 3 eingeteilt. 378 Patienten wurden als mittlere und fortgeschrittene Stadien (TG2 und TG3) klassifiziert. Von diesen 378 Patienten waren 183 Jungen (48,4%) und 195 Mädchen (51,6%). 170 der 573 Patienten (29,6%) wiesen bei Diagnose einen extranodalen Befall auf und 218 Patienten (38,0%) zeigten zum Diagnosezeitpunkt B-Symptome. Bei Diagnose befanden sich 14 Patienten in Stadium I (2,5%), 313 Patienten befanden sich in Stadium II (54,6%), 110 Patienten befanden sich in Stadium III (19,2%) und 136 Patienten (23,7%) befanden sich in Stadium IV. Eine detaillierte Übersicht der Studienpatienten ist in Tab. 1 dargestellt.

Tabelle (Tab.) 1: Patientencharakteristika für die 573 Studienpatienten mit einem klassischen Hodgkin Lymphom

Patientencharakteristika	Anzahl der Patienten
Alle Patienten	573
Alter/Jahre	
< 13	169
≥ 13	404
Geschlecht	
männlich	287
weiblich	286
Stadium	
I	14
II	313
III	110
IV	136
Begleitsymptome	
“A”	355
“B”	218
Therapiegruppe	
1	195
2	139
3	239
2+3	378
TG-1 keine Radiotherapie	62
TG-1 mit Radiotherapie	126

Tab. 2: Verteilung des medianen Alters in Bezug auf die histologischen Subtypen

Medianes Alter aller Patienten	14,8 Jahre
Medianes Alter in Bezug auf histologische Subtypen:	
MC	12,6 Jahre
NS	14,5 Jahre
LR	14,3 Jahre
LD	17,2 Jahre

3.2 Methoden

3.2.1 Histopathologische Untersuchung

Das Material für die histopathologische Diagnose wurde aus einem Lymphknoten oder aus einem anderen primär involvierten Organ entnommen und in einer der sechs deutschen Lymphknotenreferenzpathologie-Einrichtungen begutachtet. Die histologische Einteilung der Referenzpathologie erfolgte nach den Kriterien der WHO-Klassifikation:

- Noduläre Sklerose (NS) (366 Patienten(68,9%)),
- Mischtyp (MC) (145 Patienten(27,3%)),
- Lymphozytenreicher Subtyp (LR) (19 Patienten(3,6%))
- Lymphozytenarmer Subtyp (LD) (1 Patient(0,2%)).

Die Referenzpathologie wurde bei 531/573 Patienten (93,7%) durchgeführt.

3.2.2 Protokollgemäße bildgebende Diagnostik

Ein möglicher Befall des Halses, des Abdomens und des Beckens sollte entweder mit einer Kontrastmittel-Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) oder einer Kontrastmittel-Computertomographie (CT) nachgewiesen werden.

Zum Nachweis eines Befalls im Thoraxbereich wurde ausschließlich eine Kontrastmittel- Computertomographie gefordert.

Zusätzlich musste eine Abdomensonographie zur Dokumentation eines möglichen Befalls der Leber und der Milz durchgeführt werden.

Eine Knochenmarksbiopsie wurde für alle Patienten mit einem höheren Stadium als IIA empfohlen. Für den Nachweis eines Knochen/Knochenmarkbefalls wurde darüber

hinaus eine Knochenszintigraphie, eine Knochenfensterausspielung in der Computertomographie, sowie eine Magnet-Resonanz-Tomographie (Knochenmarkbefall) empfohlen.

Die Durchführung einer Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) des ganzen Körpers wurde von einigen Zentren als ergänzende diagnostische Maßnahme durchgeführt und in die zentrale Referenzbegutachtung miteinbezogen.

Eine Auswertung des Therapieansprechens sollte nach zwei Kursen Chemotherapie sowie bei mittleren und höheren Stadien zusätzlich am Ende der Chemotherapie durchgeführt werden.

3.2.3 Definition der Erkrankungsstadien

Die Definition der Krankheitsstadien wurde nach der Ann-Arbor-Klassifikation [22] durchgeführt. Stadium I bedeutet der Befall einer einzelnen Lymphknotenregion (I) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks (IE). Stadium II bedeutet Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs oder Bezirks und seines (seiner) regionären Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (IIE).

Stadium III bedeutet Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), welcher begleitet werden kann von Milzbefall (IIIS) und/oder von lokalisiertem extralymphatischem Organ- oder Gewebsbefall (IIIE) oder beidem (IIIES). Stadium IV ist der disseminierte Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe oder Bezirke mit oder ohne Befall von Lymphknoten. Ein Leberbefall bedeutet immer Stadium IV.

Die Zuordnung zu E-Stadien war dann vorzunehmen, wenn der extralymphatische Befall (E-Befall) per continuitatem mit befallenen lymphatischen Strukturen zusammenhängt, auch umschriebene Beteiligung außerhalb von Lymphknoten, per continuitatem von Lymphknoten ausgehend, z.B. Pleura, Thoraxwand, Perikard, Lunge.

A-Symptomatik bedeutet das Fehlen von definierten Allgemein-Symptomen. Bei Auftreten dieser definierten Allgemein-Symptome wie unerklärlicher Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten 6 Monaten, unerklärtes persistierendes Fieber mit

Temperaturen über 38,0°C und starker Nachtschweiß wurden die Patienten dem B-Stadium zugeteilt.

3.2.4 Studientherapie gemäß GPOH-HD-2002

Die Patienten wurden angelehnt an diese Klassifikation in drei Therapiegruppen eingeteilt (Abb. 1 und 2):

- Therapiegruppe 1 (Frühes Stadium): IA; IB und IIA,
- Therapiegruppe 2 (mittleres Stadium) IE A/B, IIB, IIAE, IIIA und
- Therapiegruppe 3 (fortgeschrittenes Stadium) IIBE, IIIAE, IIIB und IV (A,B,E).

Alle Patienten erhielten zu Beginn zwei Kurse Chemotherapie, dabei erhielten die Jungen OEPA und die Mädchen OPPA. Die Patienten mit den mittleren und fortgeschrittenen Stadien erhielten zwei beziehungsweise vier Kurse Chemotherapie, für die Mädchen COPP und für die Jungen COPDAC.

Die OPPA-Kurse bestehen aus:

- Vincristin 1,5 mg/m² i.v. an Tag 1, 8 und 15
- Procarbazin 100 mg/m² p.o. an Tag 1-15
- Prednisolon 60 mg/m² p.o. an Tag 1 bis 15
- Adriamycin (Doxorubicin) 40mg/m² i.v. an Tag 1 und 15

Die OEPA-Kurse bestehen aus:

- Vincristin 1,5 mg/m² i.v. an Tag 1, 8 und 15
- Etoposid 125 mg/m² i.v. an Tag 2 - 6
- Prednisolon 60 mg/m² p.o. an Tag 1 bis 15
- Adriamycin (Doxorubicin) 40mg/m² i.v. an Tag 1 und 15

Die COPP-Kurse bestehen aus:

- Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v. an Tag 1 und 8
- Vincristin 1,5 mg/m² i.v. an Tag 1 und 8
- Procarbazin 100 mg/m² p.o. an Tag 1-15
- Prednisolon 40 mg/m² p.o. an Tag 1 bis 15

Die COPDAC-Kurse bestehen aus:

- Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v. an Tag 1 und 8
- Vincristin 1,5 mg/m² i.v. an Tag 1 und 8

- Dacarbazin 250 mg/m² i.v. an Tag 1 bis 3
- Prednisolon 40 mg/m² p.o. an Tag 1 bis 15

Nach Ende der Chemotherapie erhielten alle Patienten mit Ausnahme der Patienten in der TG-1, die eine komplette Remission erreicht hatten, eine modifizierte involved-field Radiotherapie mit 19,8 Gray (Gy) (in 1,8 Gy Fraktionen). Patienten mit einem Therapieansprechen unter 75% Volumenreduktion in bestimmten Regionen erhielten in diesen Regionen eine Bestrahlung mit 35 Gy. Patienten mit einem verbleibenden Tumolvolumen von über 100 ml nach zwei Kursen Chemotherapie erhielten eine Bestrahlung mit bis zu 30 Gy in den entsprechenden Regionen. Bei Patienten mit Stadium IV Lungenbefall musste die Lunge nur bestrahlt werden, wenn der Lungenbefall nach zwei Kursen Chemotherapie noch nachweisbar war. Die Dosis der Lungenbestrahlung variierte zwischen 12 – 15 Gy, Leberbefall wurde mit 15 Gy bestrahlt.

Pilotstudie GPOH-HD 2002 Therapieplan Jungen

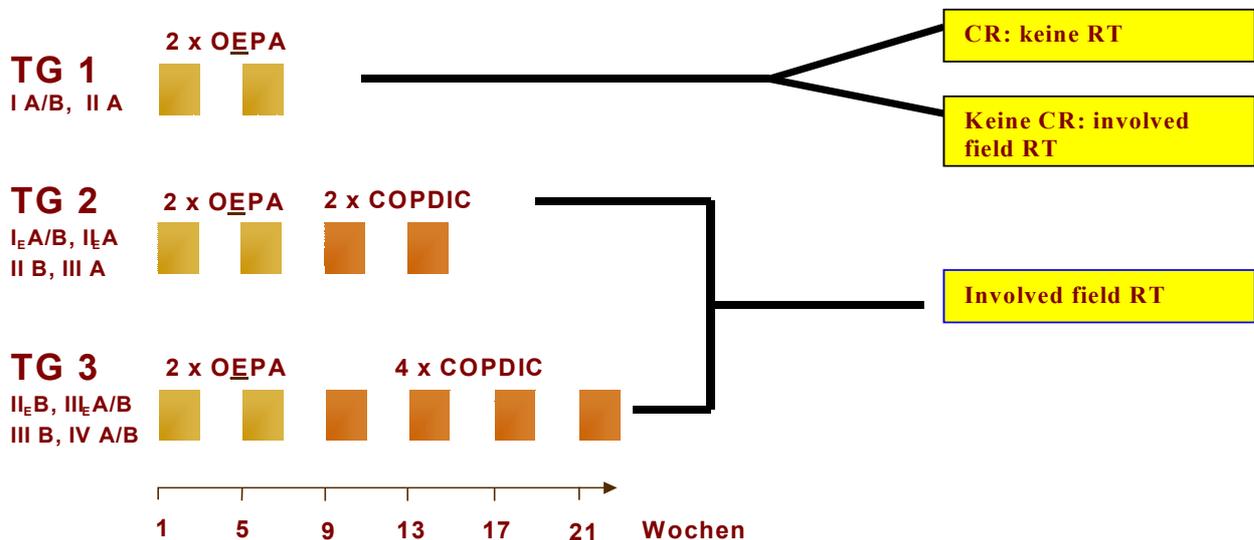


Abbildung (Abb.) 1: Therapieplan für Jungen (aus dem Therapieprotokoll GPOH-HD 2002 mit Genehmigung der Verfasser entnommen)

Pilotstudie GPOH-HD 2002 Therapieplan Mädchen

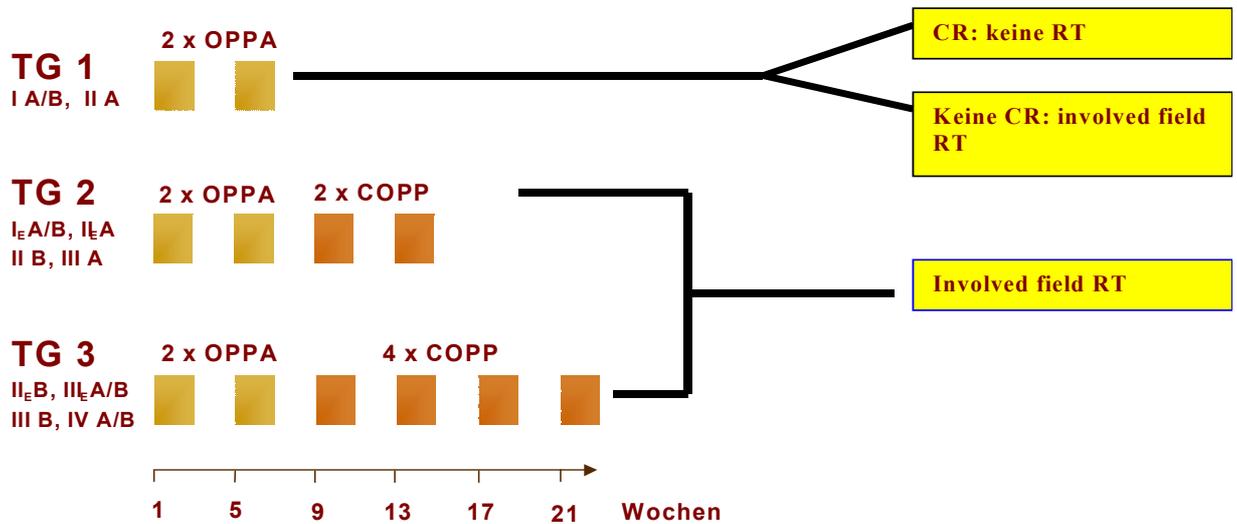


Abb. 2: Therapieplan für Mädchen (aus dem Therapieprotokoll GPOH-HD 2002 mit Genehmigung der Verfasser entnommen)

3.3 Zentrale Referenzbegutachtung und Ermittlung der Tumorumfänge

Die gesamte Bildgebung im Staging und im Restaging wurde zentral referenzbegutachtet. Dazu wurden die Magnetresonanz- und Computertomographie-Bilder zuerst vom Radiologen und die Positronen-Emissions-Tomographie-Bilder zuerst vom Nuklearmediziner begutachtet und bewertet. In der wöchentlich stattfindenden Tumorkonferenz zeigte der Radiologe zunächst die Befallsregionen an, anschließend wurden die Befunde vom Nuklearmediziner vorgestellt und Diskrepanzen anhand der vorliegenden Bildgebung aufgeklärt. Am Ende des Reviewprozesses wurde das Befallsmuster dokumentiert und die Tumorumfänge für jede befallene Region notiert. Im Restaging wurde das morphologische Ansprechen im CT/MRT und das metabolische Ansprechen im PET von den Referenzradiologen bzw. Referenznuklearmedizinern analysiert und dokumentiert.

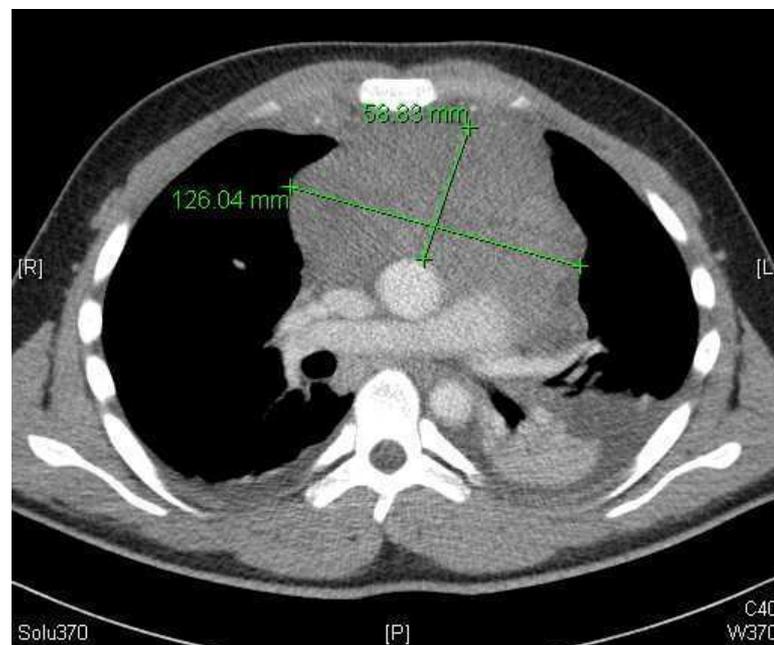


Abb. 3: Bestimmung des Tumorvolumens am Beispiel eines Mediastinalbefalls

Ein Lymphknoten wurde als befallen beurteilt, wenn er größer als 2 cm in seiner größten Ausdehnung war. Der Lymphknoten wurde als nicht befallen beurteilt, wenn er ≤ 1 cm in seiner größten Ausdehnung war und wurde als fraglich befallen beurteilt, wenn er in seiner größten Ausdehnung zwischen 1 und 2 cm lag. In der zentralen Tumorkonferenz wurden Volumina für alle als befallen bewerteten Lymphknotenregionen berechnet. Dabei wurde jeweils das größte zusammenhängende Volumen in einer Region nach der Formel für einen Kreis berechnet: $\text{Volumen} = (\text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Höhe})/2$. Die Höhe wurde dabei berechnet, indem die Anzahl der durch das Volumen befallenen Schichten mit der jeweiligen Schichtdicke multipliziert wurde, z.B. Anzahl der befallenen Schichten $\times 1,5$ mm, bei einer Schichtdicke von 1,5 mm.

3.4 Statistische Methoden

Für die Auswertung und statistische Datenanalyse wurden die Programme Microsoft Office Excel und SPSS (Version 18) verwendet. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Zum Gruppenvergleich der Ereigniszeiten wurde der Log-Rank Test verwendet. Die Alternativhypothese wurde ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen. Das Gesamtüberleben war definiert als der Zeitraum zwischen dem Therapiebeginn und dem Tod aus jedem Anlass. Progressionsfreies Überleben war definiert als der Zeitraum zwischen dem Therapiebeginn und dem Auftreten eines Progresses beziehungsweise eines Rezidives oder des Todes aus jedem Anlass, je nachdem was zuerst eintrat. Die einzelnen Prognosefaktoren wurden mit der uni- und multivariaten Regressionsanalyse nach Cox auf ihre Unabhängigkeit überprüft.

Für den graphischen Vergleich der Tumervolumina in den einzelnen Therapiegruppen, sowie des Therapieansprechens nach zwei Zyklen Chemotherapie in den einzelnen Therapiegruppen wurden Box Plots verwendet. Zum Vergleich der Mittelwerte wurde eine ANOVA durchgeführt. Auch in diesem Fall wurde die Alternativhypothese ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen.

4 – Resultate

4.1 Überprüfung der prognostischen Bedeutung klassischer, aus den GPOH-HD-Studien bekannter, Risikofaktoren

Zunächst wurde der Risikofaktor **extranodaler Befall** analysiert. Wie in Abbildung (Abb.) 4a und 4b dargestellt unterscheidet sich das Gesamtüberleben ($p=0,145$) und das progressionsfreie Überleben ($p=0,062$) nicht signifikant für die Patienten mit und ohne extranodalen Befall (E-Befall). 7/170 Patienten mit extranodalen Befall und 8/403 Patienten ohne E-Befall starben. 28/403 Patienten ohne extranodalen Befall und 20/170 Patienten mit extranodalem Befall erlitten ein Rezidiv.

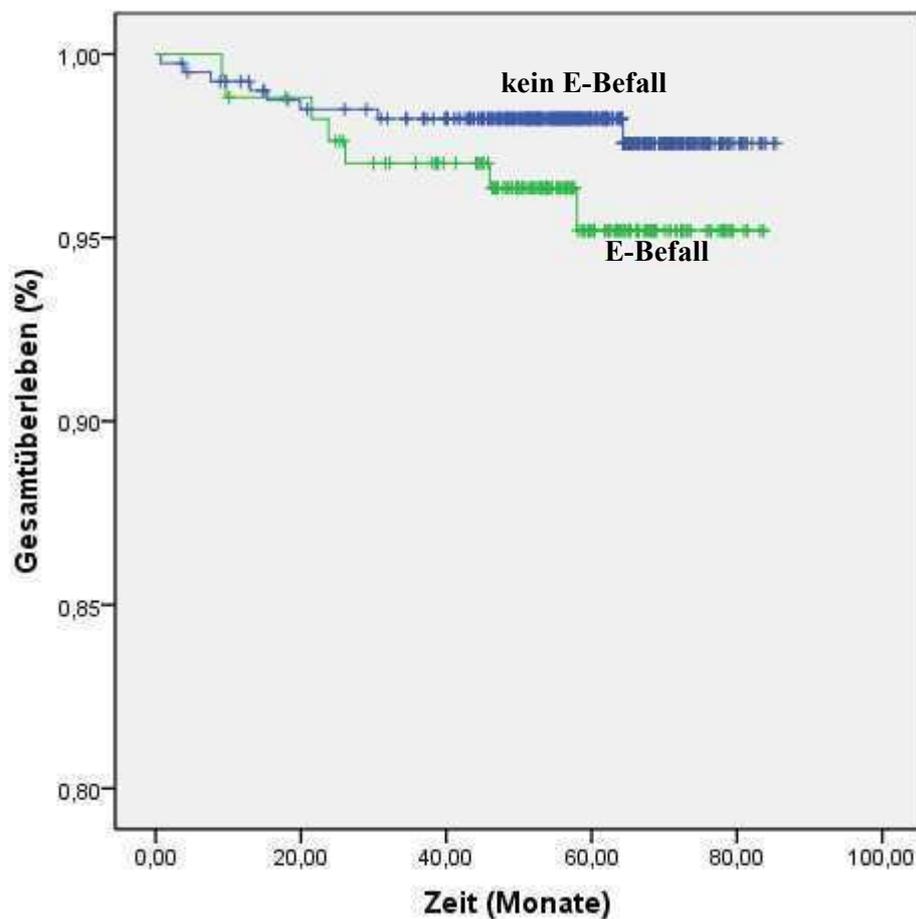


Abb. 4a: Gesamtüberleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom mit/ohne E-Befall

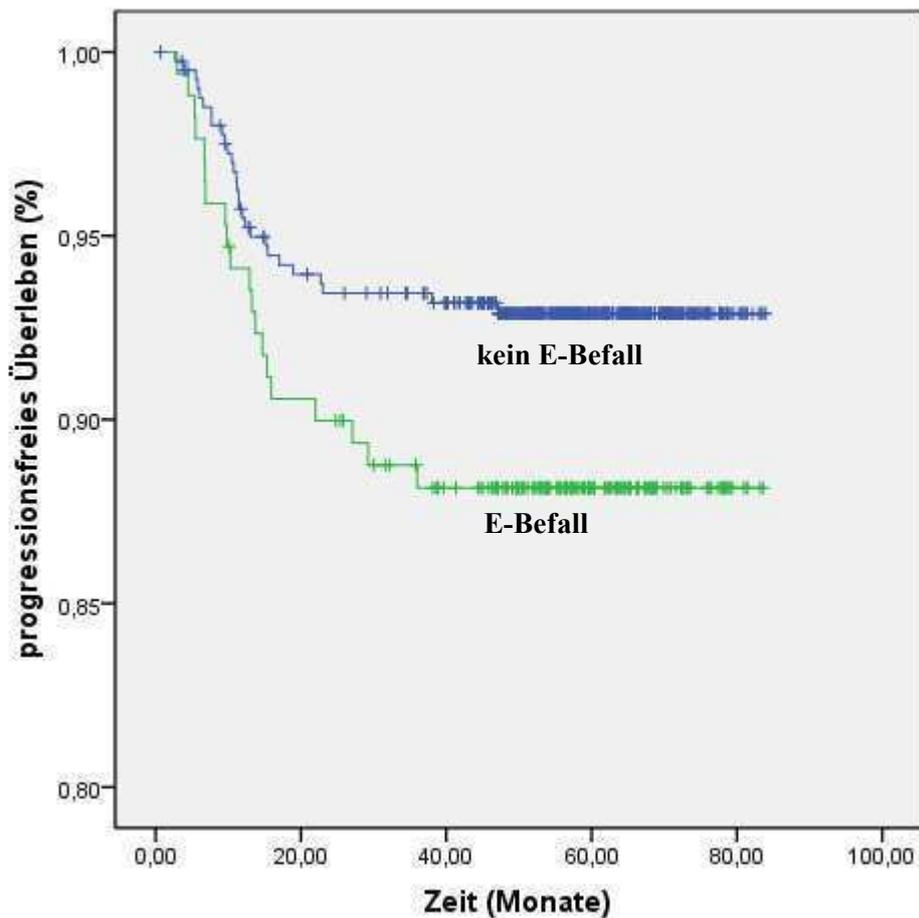


Abb. 4b: Progressionsfreies Überleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom mit/ohne E-Befall

Dargestellt sind Gesamtüberleben (Abb. 4a) und progressionsfreies Überleben (Abb. 4b) nach 5 Jahren der in der GPOH-HD 2002 Studie behandelten Patienten mit (blaue Kurven) bzw. ohne E-Befall (grüne Kurven) in einer Kaplan-Meier-Auswertung. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede. Das Gesamtüberleben liegt bei $95,9\% \pm 1,5\%$ Standardfehler (SF) mit E-Befall und bei $98,0\% \pm 0,7\%$ SF ohne E-Befall, das progressionsfreie Überleben liegt bei $93,1\% \pm 1,3\%$ SF ohne E-Befall und bei $88,2\% \pm 2,5\%$ SF mit E-Befall. Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt bei 58,7 Monaten.

Des Weiteren wurde der Risikofaktor **B-Symptomatik** analysiert. Wie in Abbildung 5a dargestellt unterscheidet sich das Gesamtüberleben signifikant ($p < 0,001$) für die Patienten hinsichtlich B-Symptomatik. Patienten ohne B-Symptomatik haben ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten mit B-Symptomatik. Das progressionsfreie Überleben unterscheidet sich dagegen nicht signifikant ($p = 0,12$) für Patienten mit und ohne B-Symptomatik, wie in Abbildung 5b dargestellt ist.

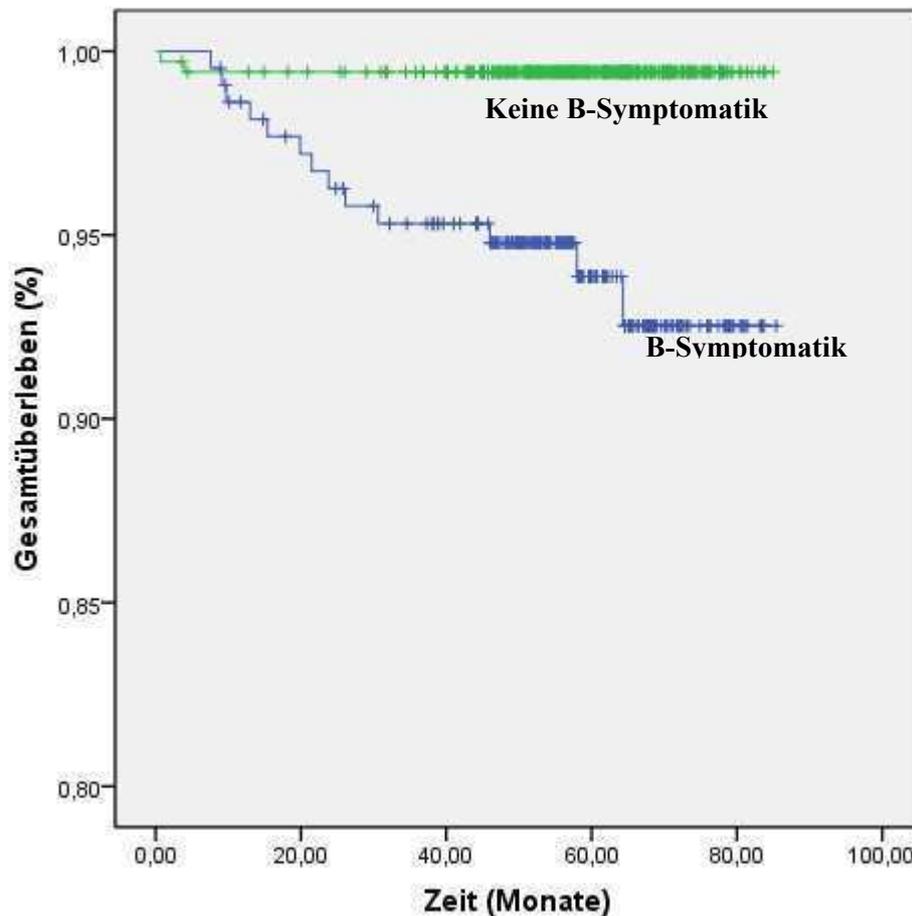


Abb. 5a: Gesamtüberleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom mit/ohne B-Symptomatik

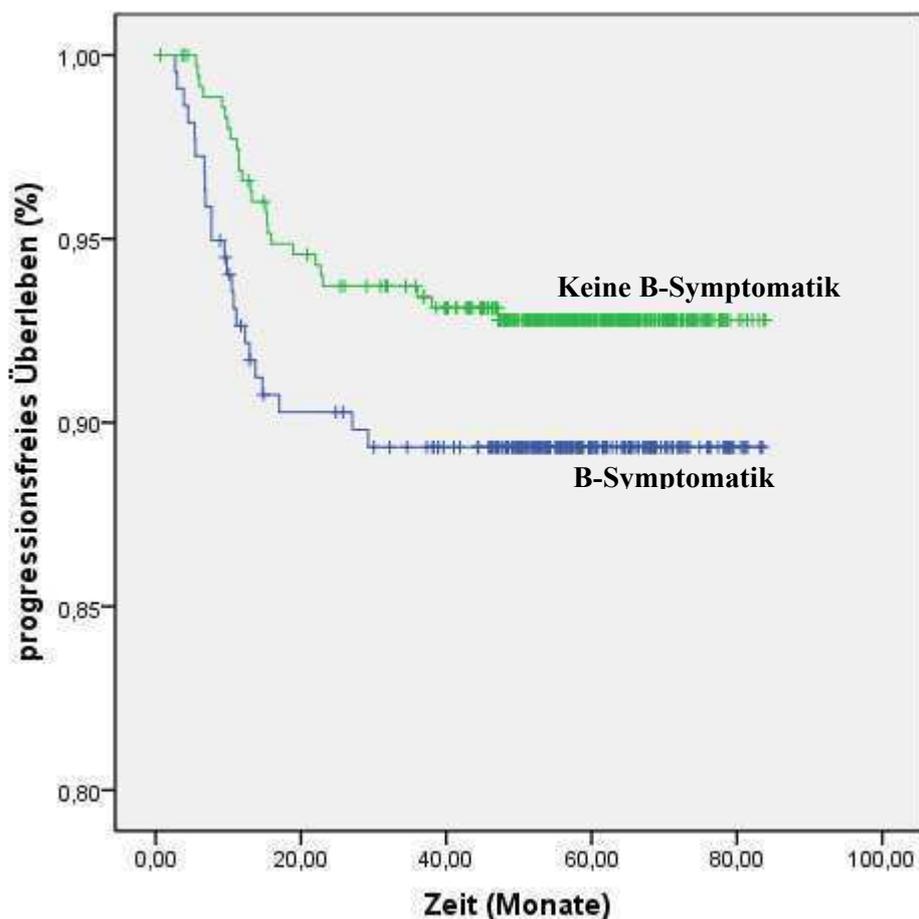


Abb. 5b: Progressionsfreies Überleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom mit/ohne B-Symptomatik

Dargestellt sind Gesamtüberleben (Abb. 5a) und progressionsfreies Überleben (Abb.5b) nach 5 Jahren der in der GPOH-HD 2002 Studie behandelten Patienten mit (blaue Kurven) bzw. ohne B-Symptomatik (grüne Kurven) in einer Kaplan-Meier-Auswertung. Es finden sich signifikante Unterschiede für das Gesamtüberleben. Das Gesamtüberleben liegt bei $99,4 \pm 0,4$ % SF ohne B-Symptomatik und bei $94,0\% \pm 1,6\%$ SF mit B-Symptomatik. Für das progressionsfreie Überleben findet sich kein signifikanter Unterschied. Es liegt bei $93,0\% \pm 1,4$ % SF ohne B-Symptomatik und bei $89,4\% \pm 2,1\%$ SF mit B-Symptomatik. Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt bei 58,7 Monaten.

Als nächstes wurde der Risikofaktor **Stadium IV** untersucht. Wie in Abb. 6a und 6b dargestellt unterscheiden sich weder das Gesamtüberleben ($p=0,354$) noch das progressionsfreie Überleben ($p=0,852$) signifikant für die Patienten mit Stadium I-III im Vergleich zu den Patienten mit Stadium IV. 5/136 Patienten mit Stadium IV und 10/437 Patienten mit Stadium I-III starben. 36/437 Patienten mit Stadium I-III und 12/136 Patienten mit Stadium IV erlitten ein Rezidiv.

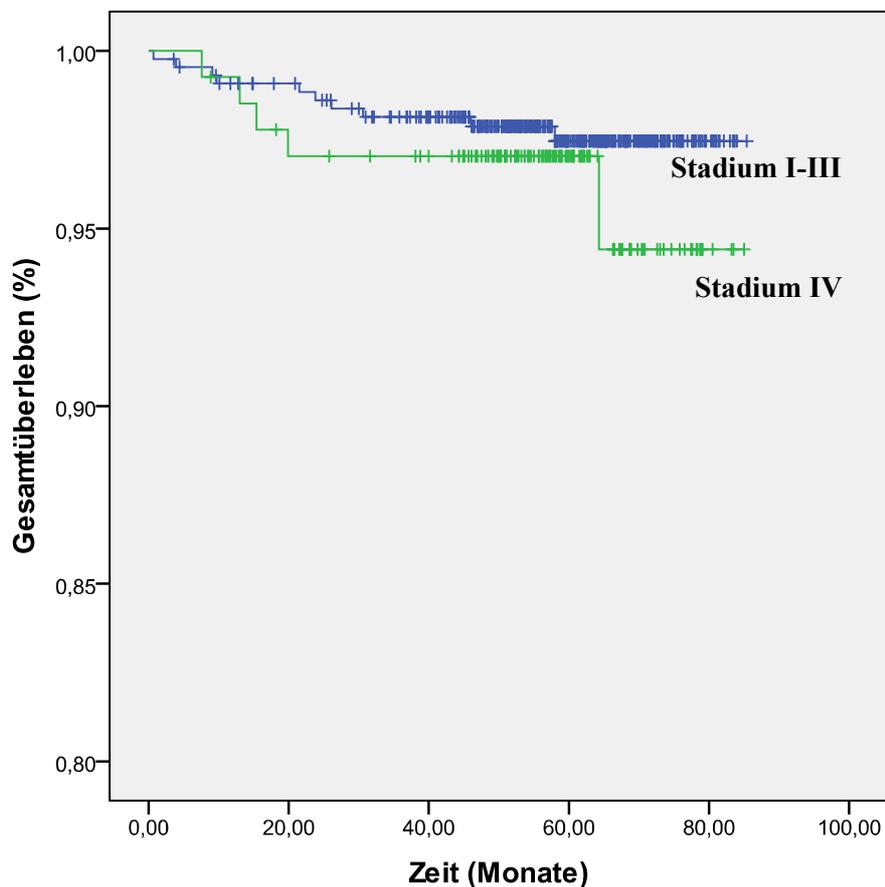


Abb. 6a: Gesamtüberleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom mit/ohne Stadium IV.

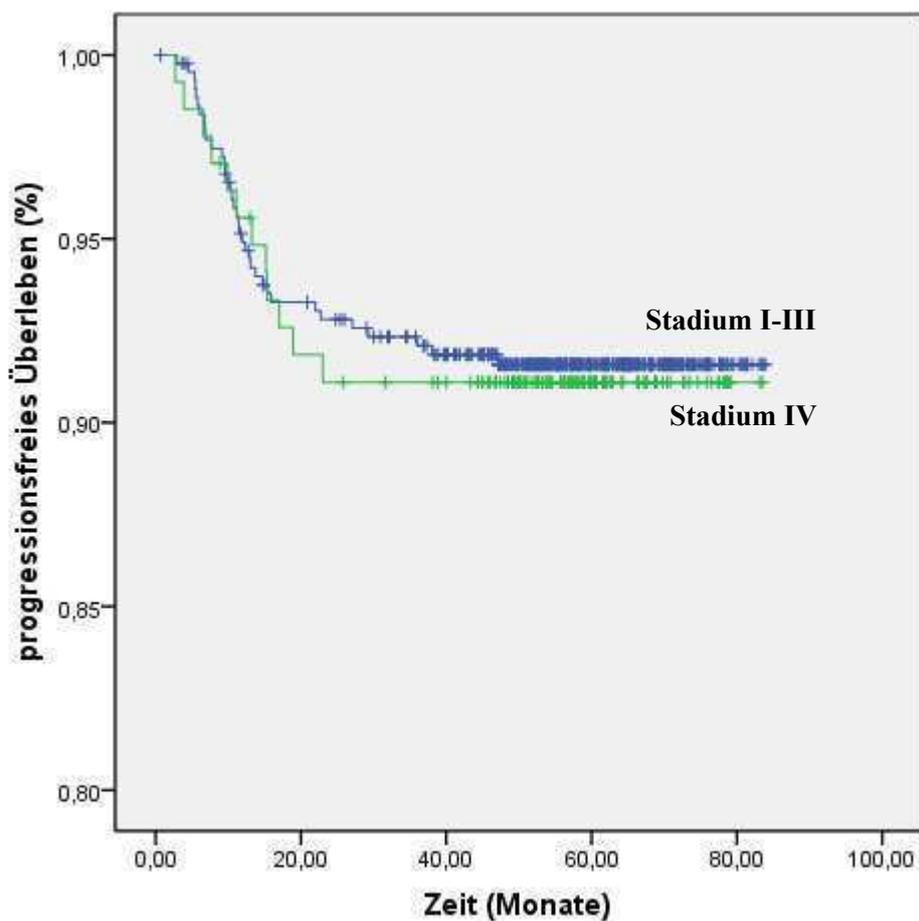


Abb. 6b: Progressionsfreies Überleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom mit/ohne Stadium IV

Dargestellt sind Gesamtüberleben (Abb.6a) und progressionsfreies Überleben (Abb.6b) nach 5 Jahren der in der GPOH-HD 2002 Studie behandelten Patienten mit (grüne Kurven) bzw. ohne Stadium IV (blaue Kurven) in einer Kaplan-Meier-Auswertung. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede, weder für das Gesamtüberleben noch für das progressionsfreie Überleben. Das Gesamtüberleben liegt bei $97,7 \pm 0,7\%$ SF mit Stadium I-III und bei $96,3\% \pm 1,6\%$ SF mit Stadium IV, das progressionsfreie Überleben liegt bei $91,8\% \pm 1,3\%$ SF mit Stadium I-III und bei $91,2\% \pm 2,4\%$ SF mit Stadium IV. Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt bei 58,7 Monaten.

Zu Letzt wurden die verschiedenen histologischen Subtypen des klassischen Hodgkin Lymphoms untersucht, die in den bisherigen Kinder-HD-Studien als sogenannte klassische Risikofaktoren identifiziert wurden. 366 Patienten mit nodulärer Sklerose (68,9%), 145 Patienten mit Mischtyp (27,3%) und 19 Patienten mit lymphozytenreichem Subtyp (3,6%) wurden in die Kaplan-Meier-Analyse eingebracht. In die Berechnung konnten nur 530 Patienten eingeschlossen werden, da für 42 Patienten keine referenzpathologische Begutachtung durchgeführt worden ist und der histologische Typ lymphozytenarmer Subtyp nur bei einem Patienten vorhanden war.

Wie in Abb. 7a dargestellt unterscheidet sich das Gesamtüberleben der Patienten mit den verschiedenen histologischen Typen im Vergleich untereinander nicht signifikant ($p=0,224$). 11/366 Patienten mit nodulärer Sklerose, 1/145 Patienten mit Mischtyp und 1/19 Patienten mit lymphozytenreichem Subtyp starben.

In Abb. 7b wird deutlich, dass sich auch das progressionsfreie Überleben der Patienten mit den verschiedenen histologischen Typen im Vergleich untereinander nicht signifikant unterscheidet ($p=0,1199$). 35/366 Patienten mit nodulärer Sklerose, 6/145 Patienten mit Mischtyp und 2/19 Patienten mit lymphozytenreichem Subtyp erlitten ein Rezidiv.

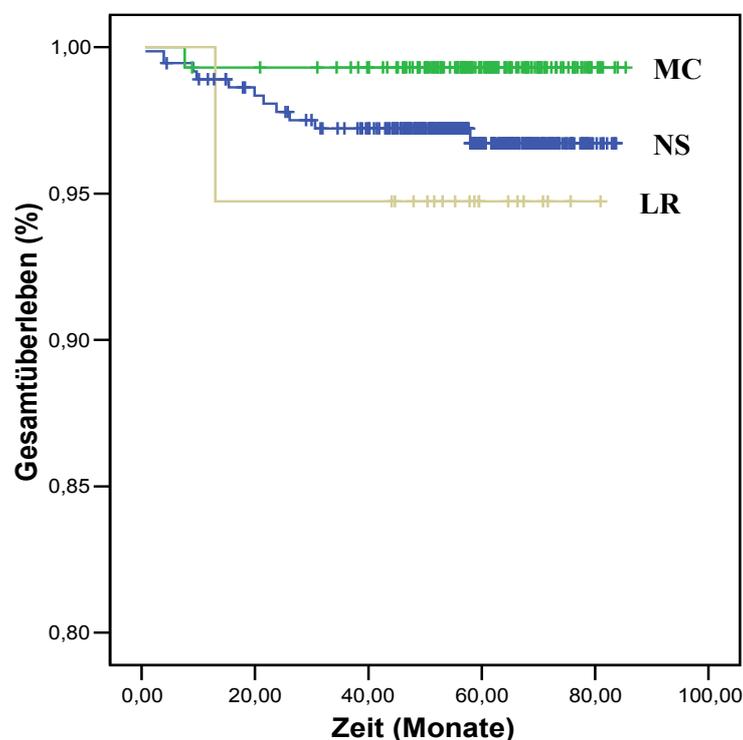


Abb. 7a: Gesamtüberleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom in Abhängigkeit der histologischen Subtypen (noduläre Sklerose (NS), Mischtyp (MC) und lymphozytenreicher Subtyp (LR)).

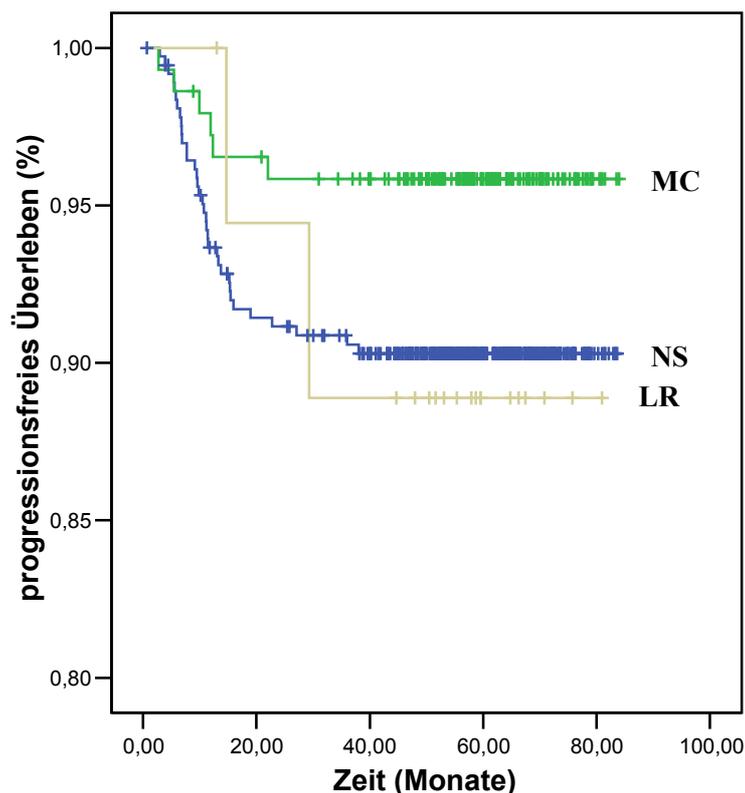


Abb. 7b: Progressionsfreies Überleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom in Abhängigkeit der Histologischen Subtypen (noduläre Sklerose (NS), Mischtyp (MC) und lymphozytenreicher Subtyp (LR)).

Dargestellt sind Gesamtüberleben (Abb. 7a) und progressionsfreies Überleben (Abb. 7b) nach 5 Jahren der in der GPOH-HD 2002 Studie behandelten Patienten in Abhängigkeit der histologischen Subtypen noduläre Sklerose (NS = blaue Kurve; n=366), Mischtyp (MC = grüne Kurve; n=145) und lymphozytenreicher Subtyp (LR = braune Kurve; n=19)) in einer Kaplan-Meier-Auswertung. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede für das Gesamtüberleben ($p=0,224$), zwischen $97,0\% \pm 0,9\%$ SF für nodulärer Sklerose, $99,3\% \pm 1,9\%$ SF für Mischtyp und $94,7\% \pm 5,1\%$ SF für den lymphozytenreichen Subtyp. Auch für das progressionsfreie Überleben finden sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,1199$), bei $90,4\% \pm 1,2\%$ SF für noduläre Sklerose, bei $95,9\% \pm 1,6\%$ SF für Mischtyp und bei $89,5\% \pm 7,0\%$ SF für den lymphozytenreichen Subtyp. Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt bei 59,1 Monaten.

4.2 Überprüfung der prognostischen Bedeutung von Risikofaktoren, die in der Behandlung des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten identifiziert wurden

Zu Beginn wurde der prognostische Faktor **Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)** analysiert. Die BSG konnte nur für 172 Patienten erhoben und analysiert werden. Hierbei wurde die Patientengruppe mit einer BSG von 0-50 mit der Patientengruppe mit einer BSG von über 50 verglichen. Wie in Abb. 8a und 8b dargestellt unterscheidet sich das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben nicht signifikant ($p=0,05$ vs. $p=0,40$) für die Patienten mit BSG über 50. 3/76 Patienten mit BSG über 50 und 0/96 Patienten mit BSG unter 50 sind verstorben. 10/76 Patienten mit BSG über 50 und 9/96 Patienten mit BSG unter 50 erlitten ein Rezidiv.

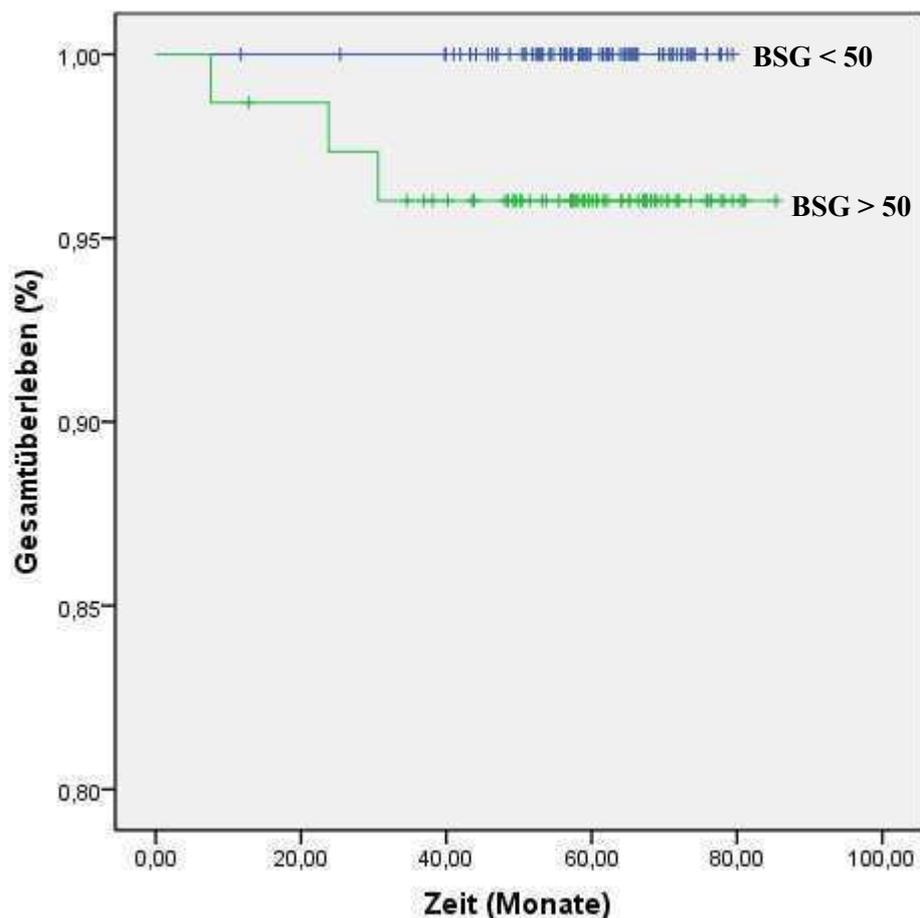


Abb. 8a: Gesamtüberleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom mit Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) über 50 im Vergleich zu Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) unter 50.

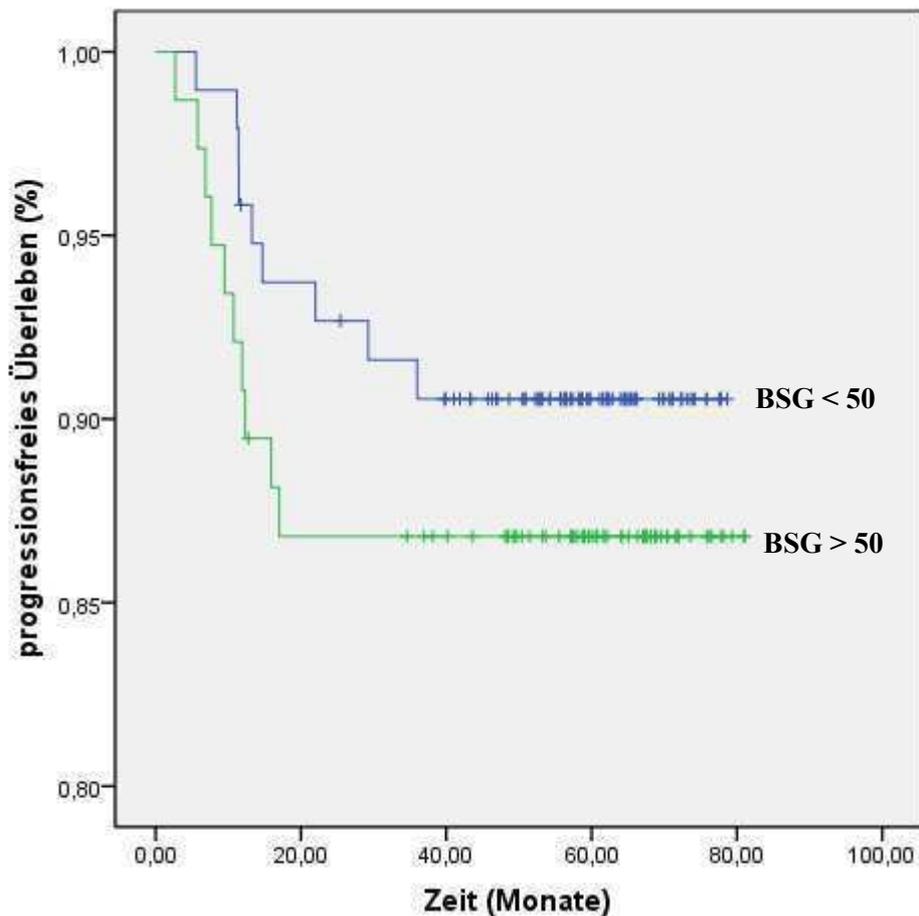


Abb. 8b: Progressionsfreies Überleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom mit Blutsenkungsgeschwindigkeit über 50 im Vergleich zu Blutsenkungsgeschwindigkeit unter 50.

Dargestellt sind Gesamtüberleben (Abb. 8a) und progressionsfreies Überleben (Abb. 8b) nach 5 Jahren der in der GPOH-HD 2002 Studie behandelten Patienten mit (grüne Kurven; n=76) Blutsenkungsgeschwindigkeit über 50 bzw. mit Blutsenkungsgeschwindigkeit unter 50 (blaue Kurven; n=96) in einer Kaplan-Meier-Auswertung. Es finden sich weder für das Gesamtüberleben noch für das progressionsfreie Überleben signifikante Unterschiede. Das Gesamtüberleben liegt bei $100\% \pm 0,0\%$ SF mit Blutsenkungsgeschwindigkeit unter 50 und bei $96,1\% \pm 2,2\%$ SF mit Blutsenkungsgeschwindigkeit über 50, das progressionsfreie Überleben bei $90,6\% \pm 2\%$ SF mit Blutsenkungsgeschwindigkeit unter 50 und $86,8\% \pm 3,9\%$ SF mit Blutsenkungsgeschwindigkeit über 50. Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt bei 60,8 Monaten.

Als nächstes wurde der prognostische Faktor **Leukozytenzahl im peripheren Blut** (WBC) analysiert. Die Leukozytenzahl konnte für 362 Patienten erhoben werden. Hierbei wurde die Patientengruppe mit einer Leukozytenzahl von unter oder gleich 15 Gpt/l ($n= 292$) mit der Patientengruppe mit einer Leukozytenzahl von über 15 Gpt/l ($n= 70$) verglichen. Wie in Abb. 9a dargestellt, hat die Leukozytenzahl in diesem Kollektiv keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,83$). Das progressionsfreie Überleben hingegen ist für Patienten mit Leukozyten über 15 Gpt/l signifikant schlechter als für die Patienten mit einer Leukozytenzahl von bis zu 15 Gpt/l ($p=0,04$).

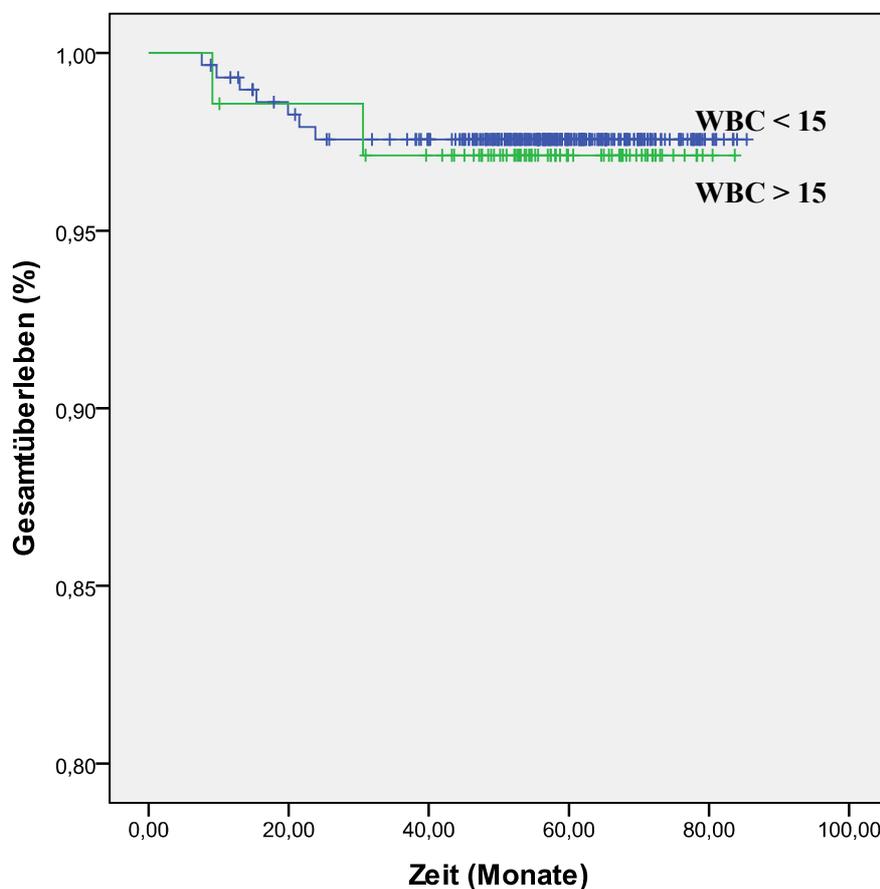


Abb. 9a: Gesamtüberleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl

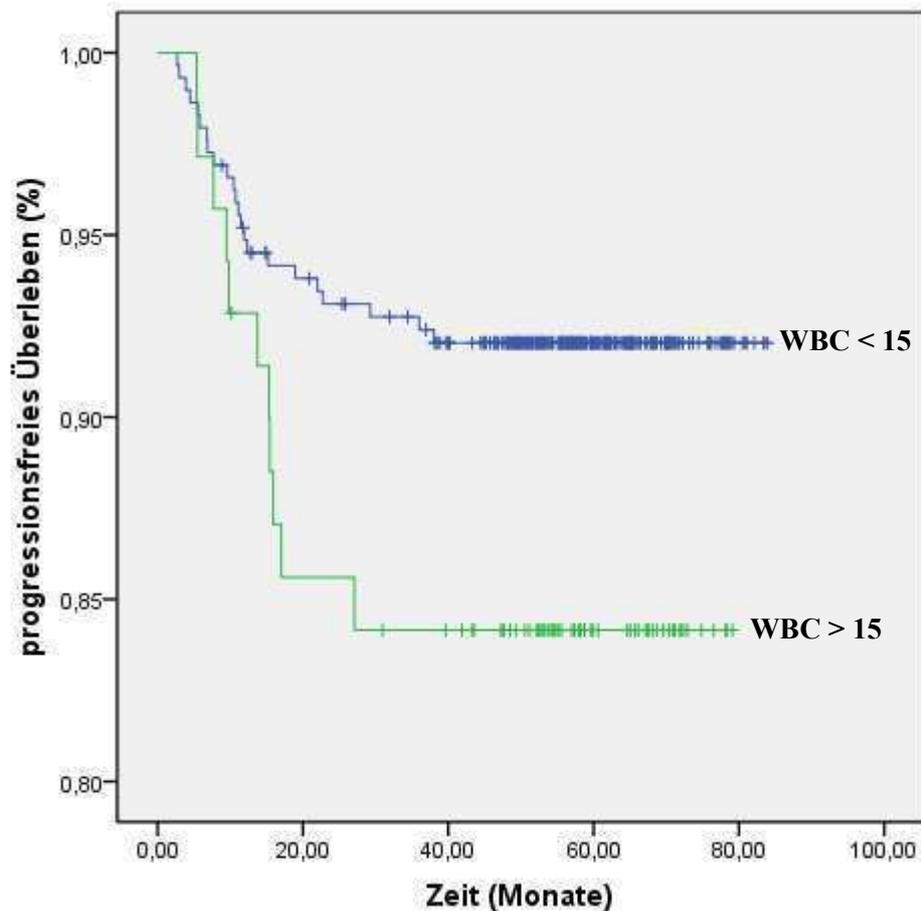


Abb. 9b: Progressionsfreies Überleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom in Abhängigkeit der Leukozytenzahl.

Dargestellt sind Gesamtüberleben (Abb.9a) und progressionsfreies Überleben (Abb.9b) nach 5 Jahren der in der GPOH-HD 2002 Studie behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede für das Gesamtüberleben. Dies liegt bei $97,6\% \pm 0,9\%$ SF mit Leukozytenzahl unter/gleich 15 Gpt/l und bei $97,1\% \pm 2,0\%$ SF mit Leukozytenzahl über 15 Gpt/l. Das progressionsfreie Überleben ist für die Patienten mit einer Leukozytenzahl über 15 Gpt/l signifikant schlechter ($p=0,04$; $84,3\% \pm 4,3\%$ SF vs. $92,1\% \pm 1,6\%$ SF). Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt bei 58,1 Monaten.

Als weiteres wurde der prognostische Faktor **Hämoglobingehalt (Hb)** analysiert. Der Hämoglobingehalt konnte für 360 Patienten erhoben werden. Hierbei wurde die Patientengruppe mit einem Hämoglobingehalt von 0-10,5 g/dl mit der Patientengruppe mit einem Hämoglobingehalt von über 10,5 g/dl verglichen. Wie in Abb. 10a und 10b dargestellt ist das Gesamtüberleben ($p=0,006$) wie auch das progressionsfreie Überleben ($p=0,01$) signifikant höher für die Patienten mit einem Hämoglobingehalt über 10,5 g/dl.

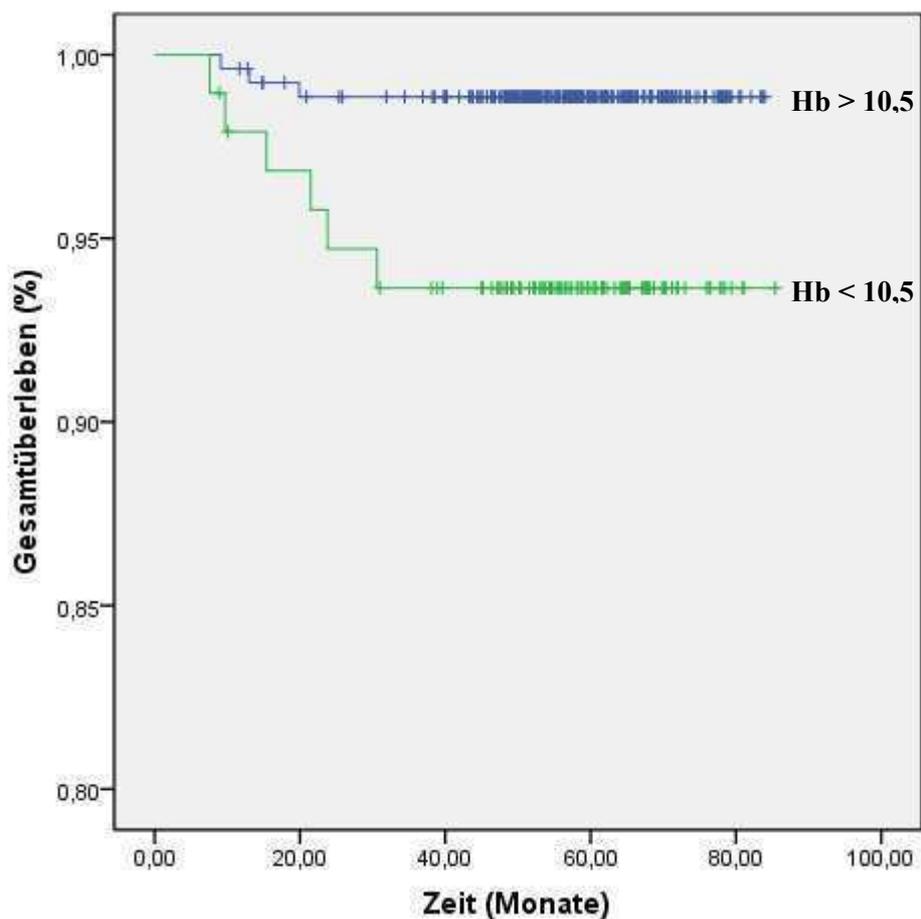


Abb. 10a: Gesamtüberleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom in Abhängigkeit des Hb

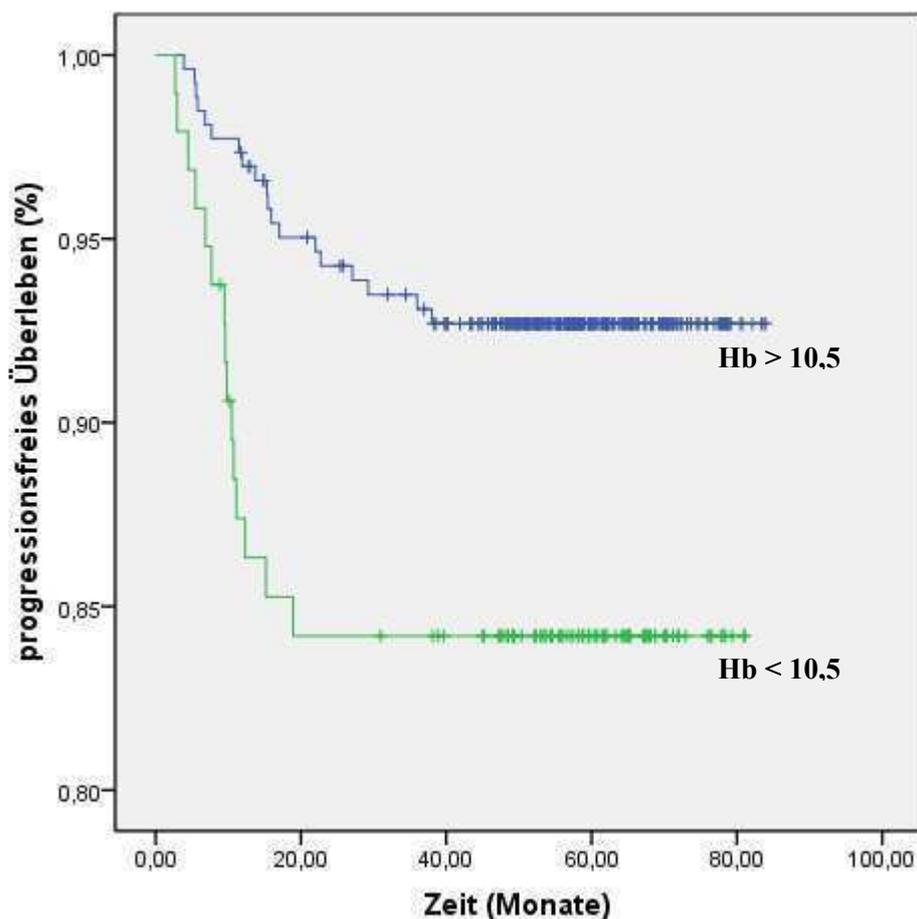


Abb. 10b: Progressionsfreies Überleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom in Abhängigkeit des Hb.

Dargestellt sind Gesamtüberleben (Abb.10a) und progressionsfreies Überleben (Abb. 10b) nach 5 Jahren der in der GPOH-HD 2002 Studie behandelten Patienten mit (grüne Kurven; n=96) Hämoglobingehalt unter 10,5 g/dl bzw. mit Hämoglobingehalt über 10,5 g/dl (blaue Kurven; n=264) in einer Kaplan-Meier-Auswertung. Es finden sich signifikante Unterschiede sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das progressionsfreie Überleben. Das Gesamtüberleben liegt bei 98,9% ± 0,6% SF mit Hämoglobingehalt gleich/über 10,5 g/dl und bei 93,8 % ± 2,5% SF mit Hämoglobingehalt unter 10,5 g/dl (p=0,006), das progressionsfreie Überleben bei 92,8 % ± 1,6% SF mit Hämoglobingehalt gleich/über 10,5 g/dl und bei 84,4 % ± 3,7% SF mit Hämoglobingehalt unter 10,5 g/dl (p=0,01). Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt bei 58,1 Monaten.

4.3 Prognostische Bedeutung des Tumorzvolumens in der Behandlung des klassischen Hodgkin Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen

4.3.1 Initiales Tumorzvolumen

Die Verteilung des initialen Tumorzvolumens in den Therapiegruppen (TG) 1 - 3 konnte für insgesamt 408 Patienten ausgewertet werden, für 165 Patienten konnte das initiale Tumorzvolumen nicht bestimmt werden. Das mediane Tumorzvolumen beträgt initial in Therapiegruppe 1 121,5 ml mit einer Spannweite von 613 ml. In Therapiegruppe 2 beträgt das mediane Tumorzvolumen initial 229 ml mit einer Spannweite von 1257 ml und in Therapiegruppe 3 beträgt das mediane Tumorzvolumen initial 270 ml mit einer Spannweite von 2753 ml. Der Median des initialen Tumorzvolumens aller 408 Patienten beträgt 193 ml mit einer Spannweite von 2759 ml. Es sind signifikante Unterschiede in Bezug auf das initiale Tumorzvolumen zwischen den einzelnen Therapiegruppen vorhanden ($p < 0,001$). Mit dem Post-Hoc-Test Bonferroni ließ sich errechnen, dass das initiale Tumorzvolumen sowohl in Therapiegruppe 2 ($\alpha = 0,001$) als auch in Therapiegruppe 3 ($\alpha < 0,001$) signifikant höher ist als in Therapiegruppe 1, und dass das initiale Tumorzvolumen in Therapiegruppe 3 signifikant höher ist als in Therapiegruppe 2 ($\alpha = 0,005$).

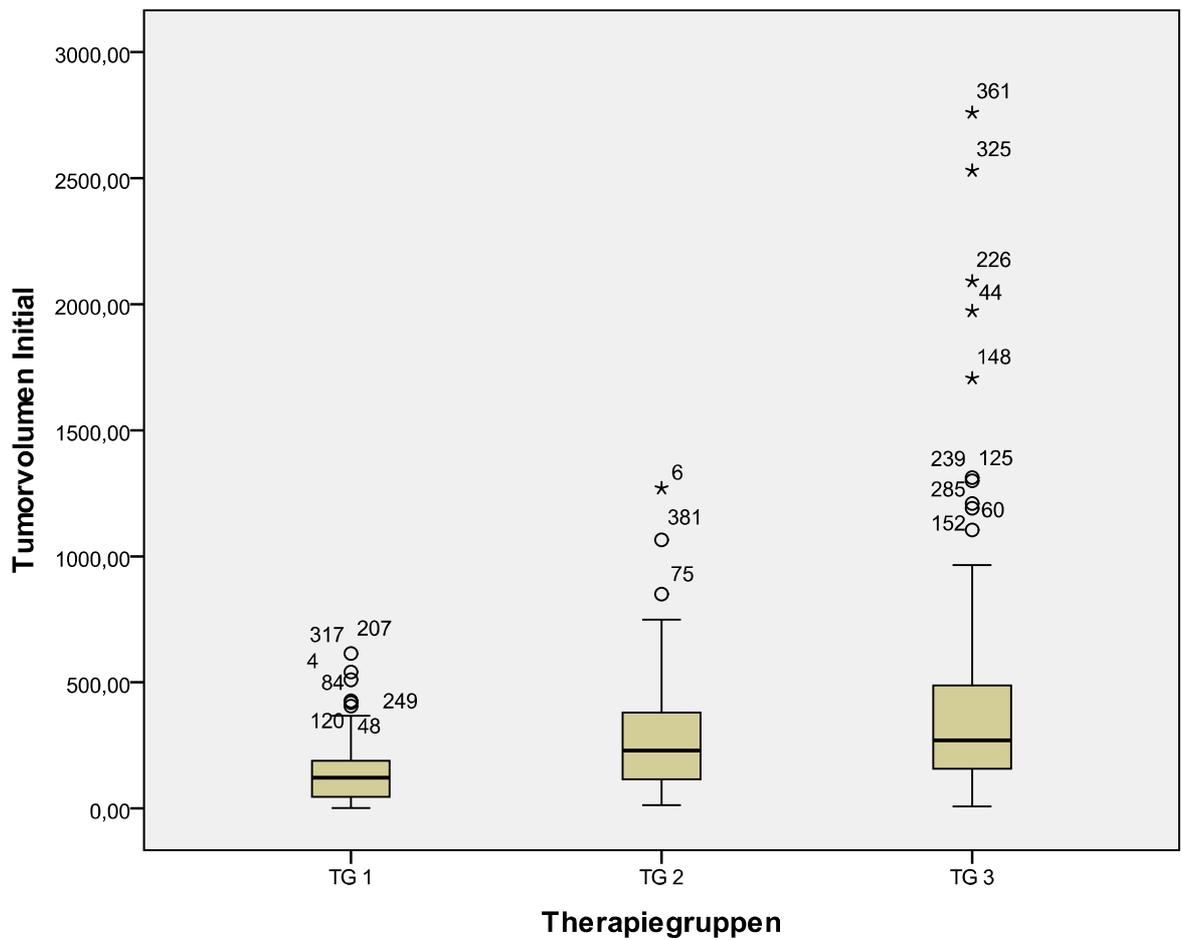


Abb. 11: Verteilung des Tumolvolumens in den Therapiegruppen 1, 2 und 3.

In Abbildung 11 ist die Verteilung des Tumolvolumens vor Beginn der Chemotherapie in den Therapiegruppen 1, 2 und 3 in einem Box Plot dargestellt.

Danach wurde das progressionsfreie Überleben bezogen auf die Therapiegruppen 1- 3 analysiert. Wie in Abb. 12 dargestellt unterscheidet sich das progressionsfreie Überleben ($p=0,11$) nicht signifikant für die Patienten in den Therapiegruppen 1,2 und 3. 13/195 Patienten mit Therapiegruppe 1, 8/139 Patienten mit Therapiegruppe 2 und 27/239 Patienten mit Therapiegruppe 3 erlitten ein Rezidiv.

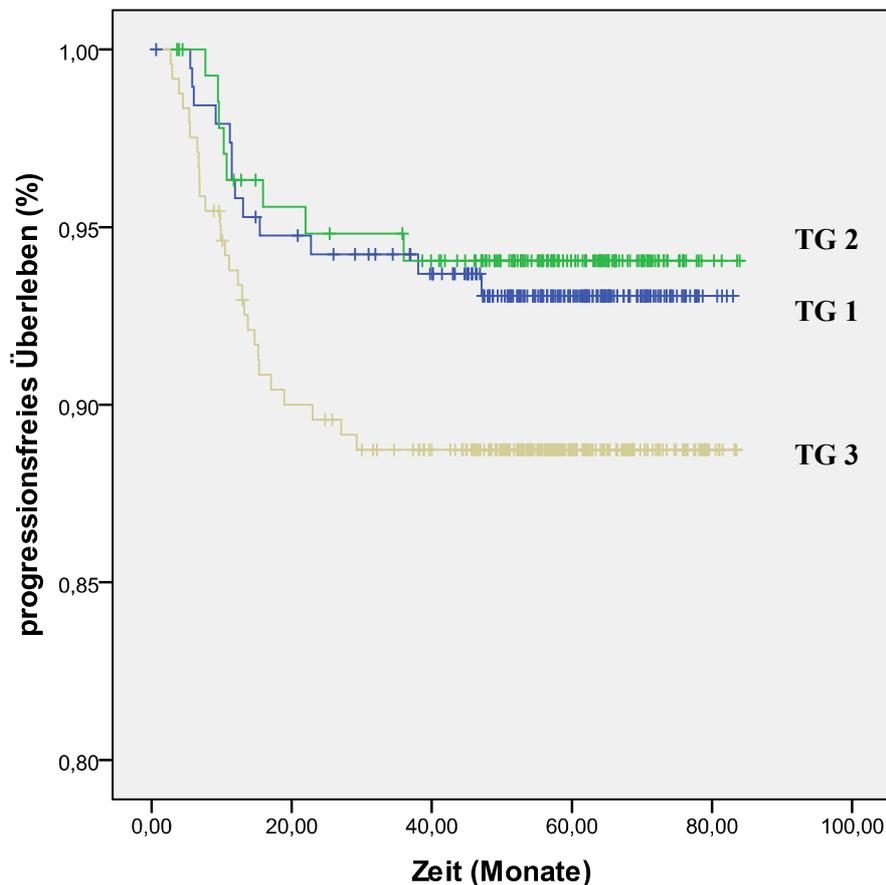


Abb. 12: Progressionsfreies Überleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom mit Therapiegruppe 1 im Vergleich zu Therapiegruppe 2 und zu Therapiegruppe 3.

Dargestellt ist das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren der in der GPOH-HD 2002 Studie behandelten Patienten mit Therapiegruppe 1 (blaue Kurve; $n=195$) bzw. mit Therapiegruppe 2 (grüne Kurve, $n=139$) bzw. mit Therapiegruppe 3 (gelbe Kurve; $n=239$) in einer Kaplan-Meier-Auswertung. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede für das progressionsfreie Überleben ($p=0,11$). Es liegt bei $93,3\% \pm 1,8\%$ SF für Therapiegruppe 1, bei $94,2\% \pm 2,0\%$ SF für Therapiegruppe 2 und bei $88,1\% \pm 2,0\%$ SF für Therapiegruppe 3. Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt bei 58,7 Monaten.

Im Anschluss erfolgte der Vergleich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens – unabhängig vom Stadium oder der Therapiegruppe - von 10% der Patienten mit dem größten Tumorzellen gegenüber 10 % der Patienten mit dem niedrigsten Tumorzellen vor Beginn der Chemotherapie. Wie in Abb. 13a und 13b dargestellt sind sowohl das progressionsfreie Überleben ($p=0,004$) als auch das Gesamtüberleben ($p=0,024$) signifikant niedriger für Patienten mit sehr großen Tumoren.

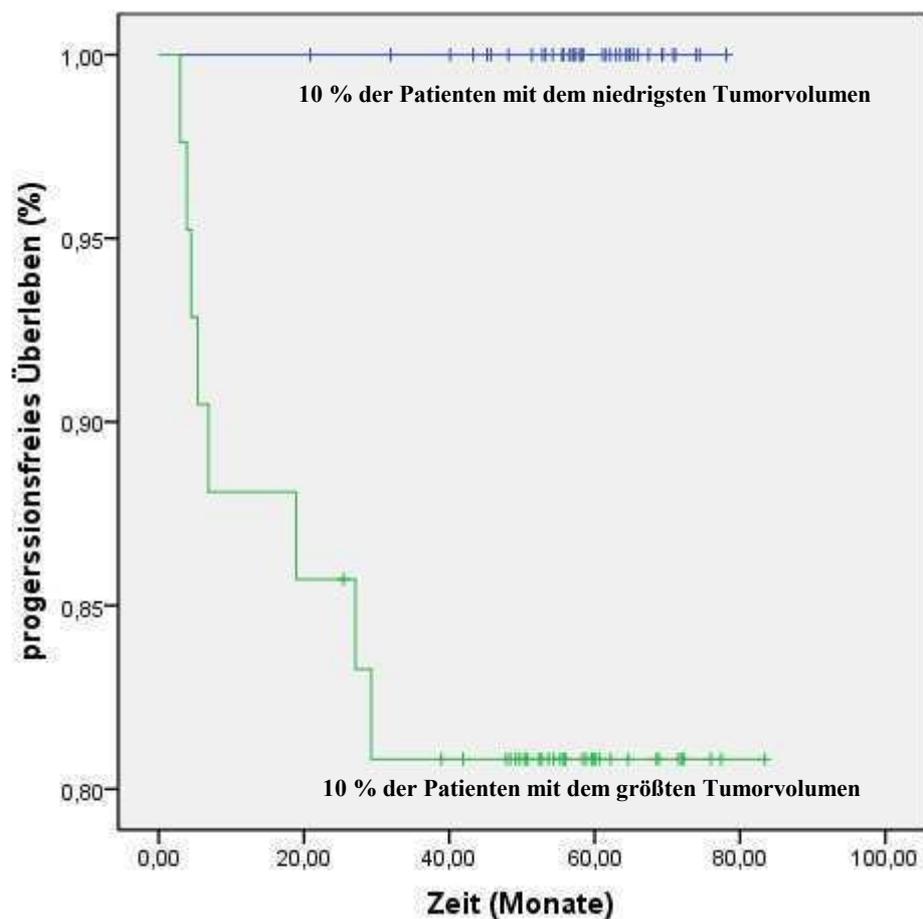


Abb. 13a: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des initialen Tumorzellen

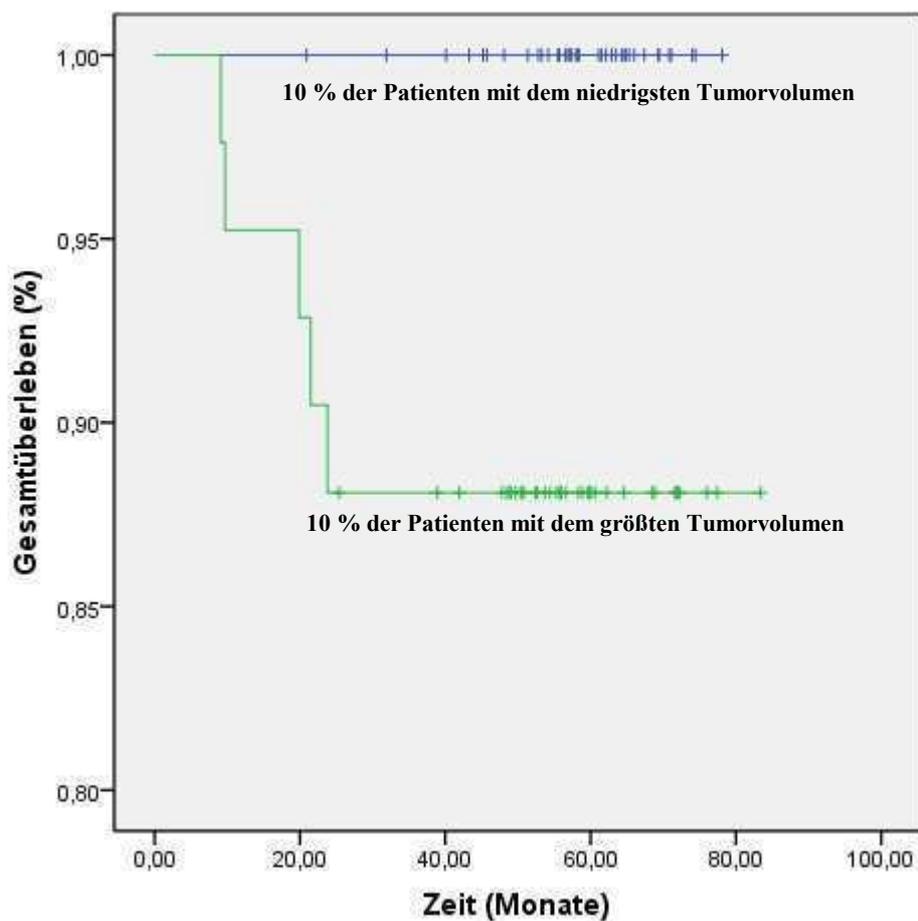


Abb. 13b: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des initialen Tumorzvolumens

Dargestellt sind das progressionsfreie Überleben (Abb. 13a) und das Gesamtüberleben (Abb. 13b) nach 5 Jahren für 10% der Patienten mit dem größten (grüne Kurve; n=41) im Vergleich zu 10% der Patienten mit dem niedrigsten Tumorzvolumen (blaue Kurve; n=42) in einer Kaplan-Meier-Auswertung. Das Gesamtüberleben liegt bei $100\% \pm 0,0\%$ SF für Patienten mit dem niedrigsten Tumorzvolumen und bei $88,1\% \pm 5,0\%$ SF für Patienten mit dem größten Tumorzvolumen. Das progressionsfreie Überleben liegt bei $100\% \pm 0,0\%$ SF für Patienten mit dem niedrigsten Tumorzvolumen und bei $80,5\% \pm 6,2\%$ SF für Patienten mit dem größten Tumorzvolumen ($p=0,004$).

Im Anschluss erfolgte der Vergleich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens – unabhängig vom Stadium oder der Therapiegruppe - von 33,3% der Patienten mit dem größten Tumorzellen gegenüber 33,3 % der Patienten mit mittlerem Tumorzellen und 33,3% der Patienten mit dem kleinsten Tumorzellen vor Beginn der Chemotherapie. Wie in Abb. 14a und 14b dargestellt gibt es weder für das Gesamtüberleben ($p=0,255$) noch für das progressionsfreie Überleben ($p=0,061$) signifikante Unterschiede für die Patienten mit den großen Tumoren im Vergleich zu den Patienten mit den mittleren und kleinen Tumorzellen.

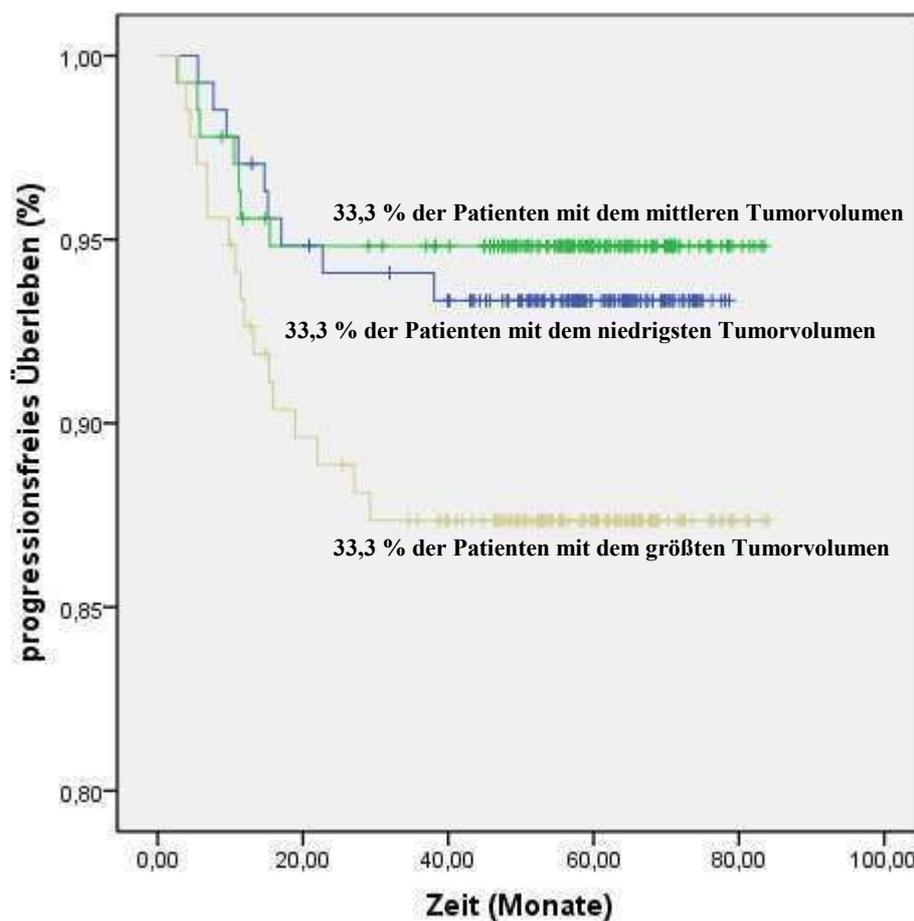


Abb. 14a: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des initialen Tumorzellen

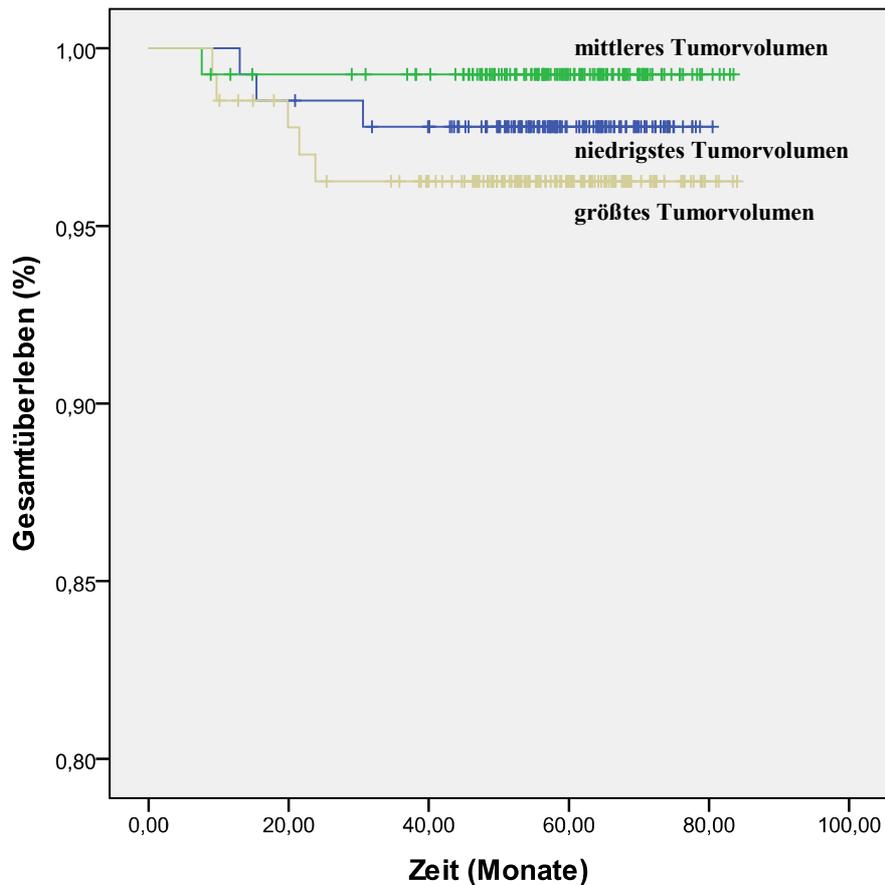


Abb. 14b: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des initialen Tumorstadiums

Dargestellt sind das progressionsfreie Überleben (Abb. 14a) und das Gesamtüberleben (Abb. 14b) nach 5 Jahren für 33,3 % der Patienten mit dem größten Tumorstadium (braune Kurve; n=136) im Vergleich zu 33,3% der Patienten mit dem mittleren Tumorstadium (grüne Kurve; n=136) und zu 33,3% der Patienten mit dem kleinsten Tumorstadium (blaue Kurve; n= 136) in einer Kaplan-Meier-Auswertung. Das Gesamtüberleben liegt bei 97,8% \pm 1,3% SF für Patienten mit dem niedrigsten Tumorstadium, bei 99,3% \pm 0,72% SF für Patienten mit mittlerem Tumorstadium und bei 96,3% \pm 1,6% SF für Patienten mit dem höchsten Tumorstadium (p=0,255). Das progressionsfreie Überleben liegt bei 93,4% \pm 2,1% SF für Patienten mit dem niedrigsten Tumorstadium, bei 94,9% \pm 1,9% SF für Patienten mit dem mittleren Tumorstadium und bei 87,5 % \pm 2,8% SF für Patienten mit dem höchsten Tumorstadium (p=0,061).

4.3.2 Tumorvolumen nach 2 Kursen Chemotherapie

Das Tumorvolumen nach zwei Kursen Chemotherapie konnte für insgesamt 423 Patienten ausgewertet werden. Das mediane Tumorvolumen beträgt nach zwei Kursen Chemotherapie in Therapiegruppe 1 17,3 ml mit einer Spannweite von 145,30 ml. In Therapiegruppe 2 beträgt das mediane Tumorvolumen nach zwei Kursen Chemotherapie 25 ml mit einer Spannweite von 355,90 ml und in Therapiegruppe 3 beträgt das mediane Tumorvolumen nach zwei Kursen Chemotherapie 26,75 ml mit einer Spannweite von 1190 ml. Der Median des Tumorvolumens aller 423 Patienten nach zwei Kursen Chemotherapie beträgt 17 ml mit einer Spannweite von 1190 ml. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede.

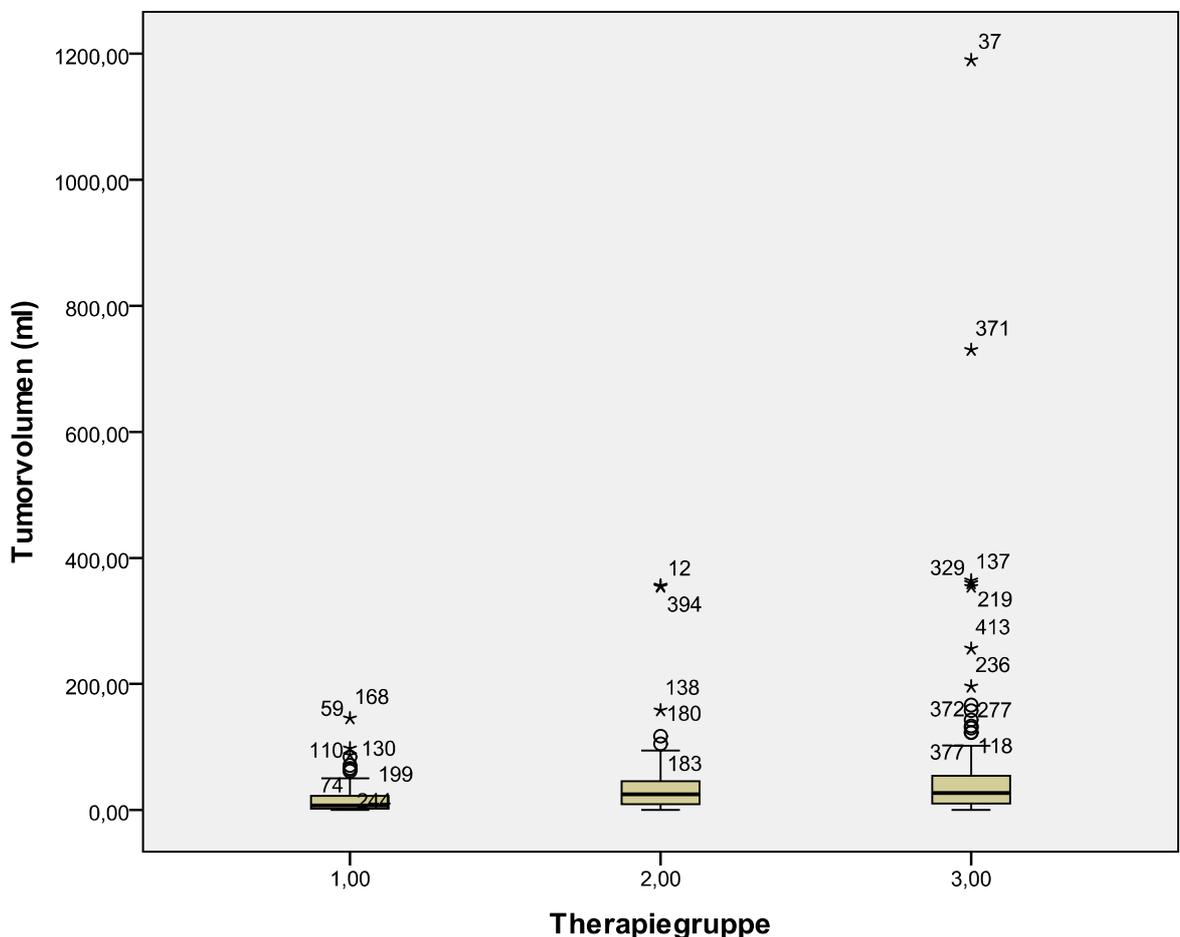


Abb. 15: Verteilung des Tumorvolumens nach zwei Kursen Chemotherapie in den Therapiegruppen 1, 2 und 3.

In Abbildung 15 ist die Verteilung des Tumorvolumens nach zwei Kursen Chemotherapie auf die Therapiegruppen 1, 2 und 3 in einem Box Plot dargestellt.

Als nächstes erfolgte der Vergleich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens – unabhängig vom Stadium oder der Therapiegruppe - von 10% der Patienten mit dem größten Tumorzvolumen gegenüber 10 % der Patienten mit niedrigsten Tumorzvolumen nach zwei Kursen Chemotherapie. Wie in Abb. 16a und 16b dargestellt ist, finden sich keine signifikanten Unterschiede. Das Gesamtüberleben liegt bei $100\% \pm 0,0\%$ SF für Patienten mit dem niedrigsten Tumorzvolumen und bei $93,0\% \pm 4,0\%$ SF für Patienten mit dem größten Tumorzvolumen ($p=0,088$). Das progressionsfreie Überleben liegt bei $95,2\% \pm 3,3\%$ SF für Patienten mit dem niedrigsten Tumorzvolumen und bei $83,7\% \pm 5,6\%$ SF für Patienten mit dem größten Tumorzvolumen ($p=0,091$).

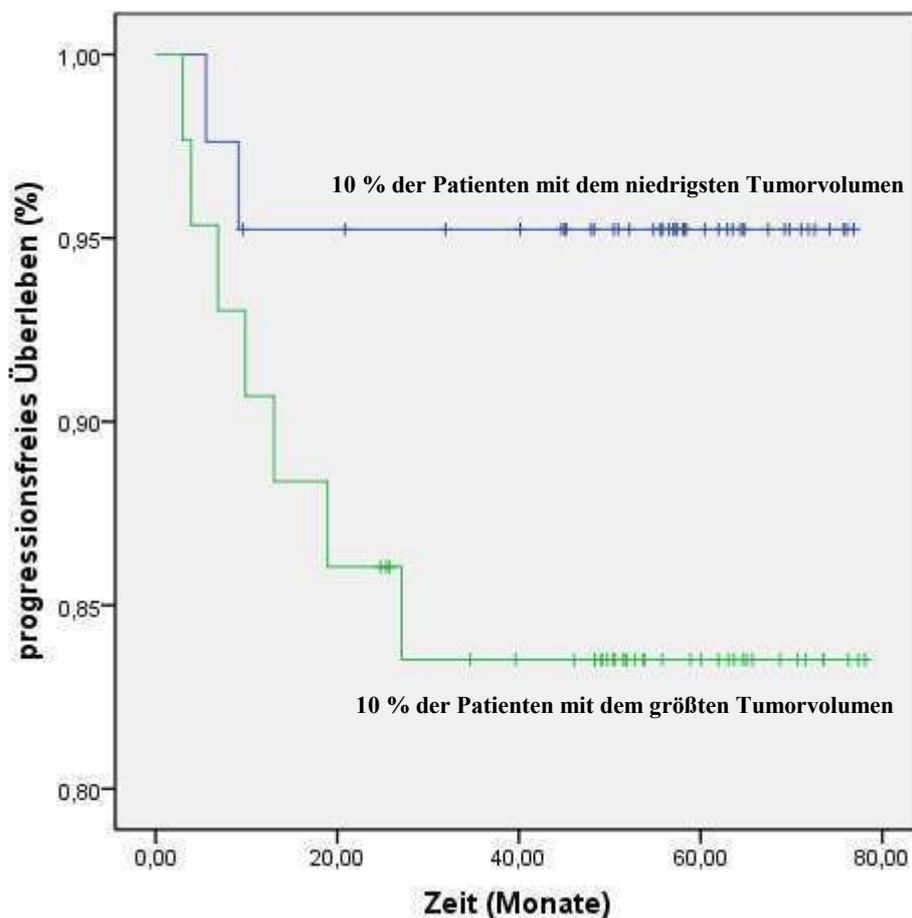


Abb. 16a: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit des Tumorzvolumens nach zwei Kursen Chemotherapie

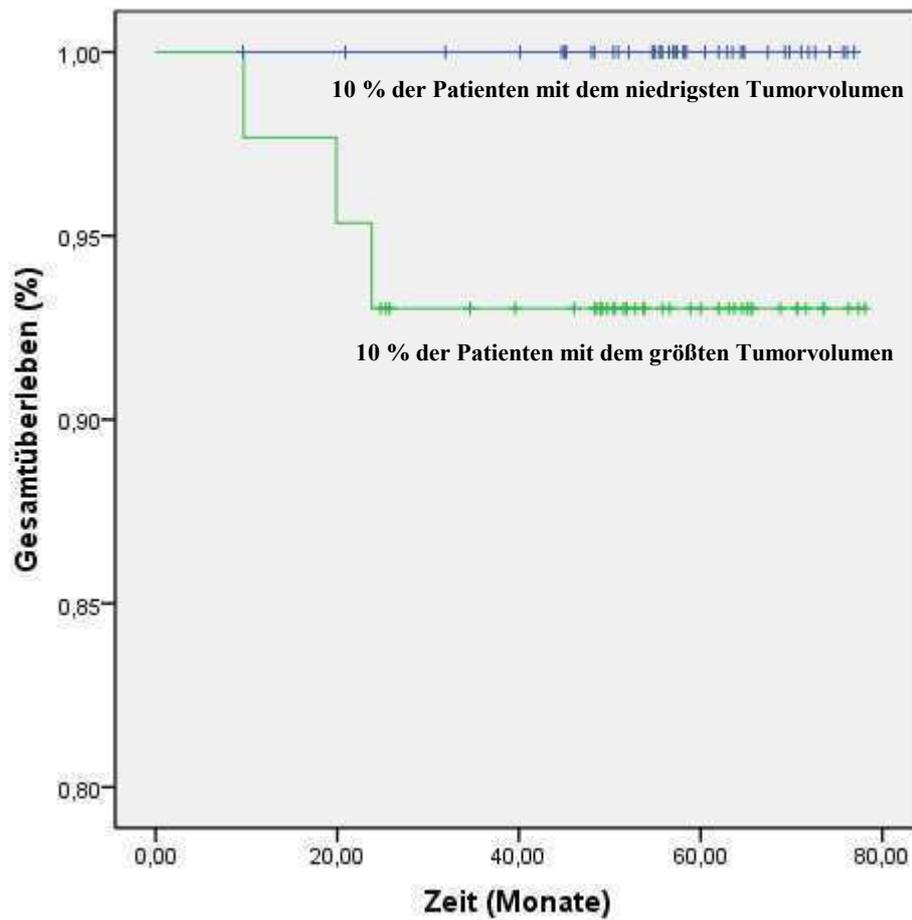


Abb. 16b: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Tumorvolumens nach zwei Kursen Chemotherapie

Dargestellt sind das progressionsfreie Überleben (Abb. 16a) und das Gesamtüberleben (Abb. 16b) nach 5 Jahren für 10% der Patienten mit dem größten (grüne Kurve; n=43) im Vergleich zu 10% der Patienten mit dem niedrigsten Tumorvolumen (blaue Kurve; n=42) nach zwei Kursen Chemotherapie in einer Kaplan-Meier-Auswertung.

Im Anschluss erfolgte der Vergleich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens - unabhängig vom Stadium oder der Therapiegruppe - von 33,3% der Patienten mit dem größten Tumorzvolumen gegenüber 33,3 % der Patienten mit mittlerem Tumorzvolumen und 33,3% der Patienten mit dem kleinsten Tumorzvolumen nach zwei Kursen Chemotherapie. Wie in Abb. 17a und 17b dargestellt ist, finden sich keine signifikanten Unterschiede. Das Gesamtüberleben liegt bei $99,3\% \pm 0,7\%$ SF für Patienten mit dem niedrigsten Tumorzvolumen bei $97,9\% \pm 1,2\%$ SF für Patienten mit mittlerem Tumorzvolumen und bei $97,9\% \pm 1,2\%$ SF für Patienten mit dem größten Tumorzvolumen ($p=0,559$). Das progressionsfreie Überleben liegt bei $95,0\% \pm 1,8\%$ SF für Patienten mit dem niedrigsten Tumorzvolumen, bei $93,6\% \pm 2,1\%$ SF für Patienten mit dem niedrigsten Tumorzvolumen und bei $88,7\% \pm 2,7\%$ SF für Patienten mit dem größten Tumorzvolumen ($p=0,103$).

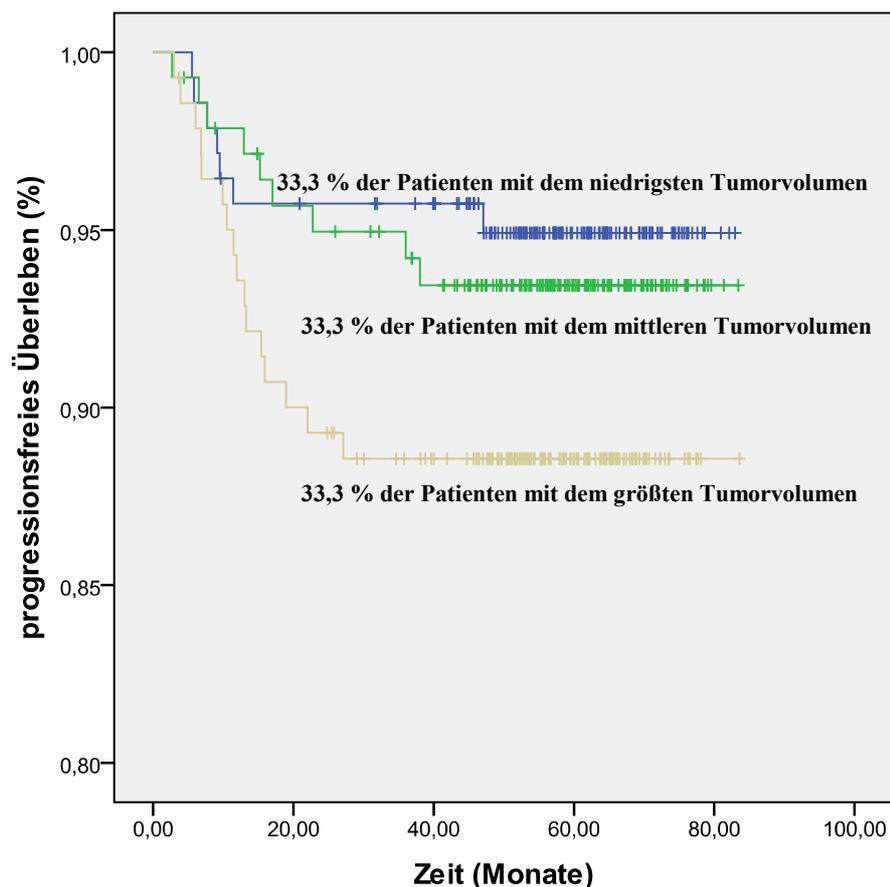


Abb. 17a: Progressionsfreies Überleben nach zwei Kursen Chemotherapie in Abhängigkeit des Tumorzvolumens

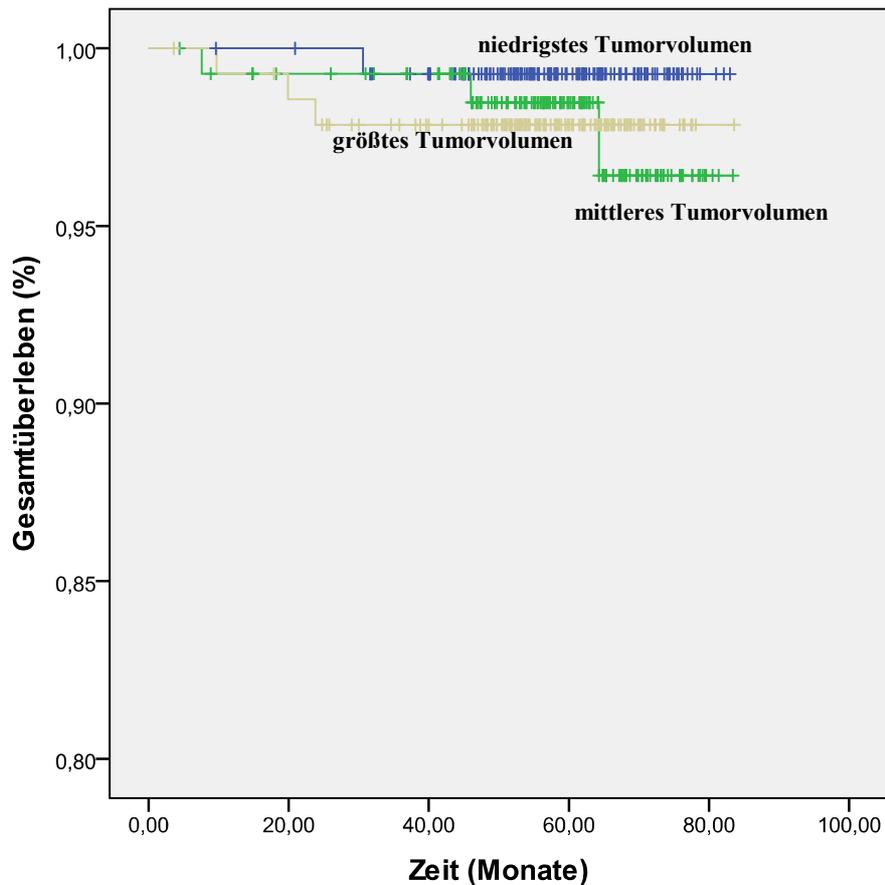


Abb. 17b: Gesamtüberleben nach zwei Kursen Chemotherapie in Abhängigkeit des Tumorzvolumens

Dargestellt sind das progressionsfreie Überleben (Abb. 17a) und das Gesamtüberleben (Abb. 17b) nach 5 Jahren für 33,3 % der Patienten mit dem größten Tumorzvolumen (braune Kurve; n=141) im Vergleich zu 33,3% der Patienten mit dem mittleren Tumorzvolumen (grüne Kurve; n=141) und zu 33,3 % der Patienten mit dem kleinsten Tumorzvolumen (blaue Kurve; n=141) in einer Kaplan-Meier-Auswertung.

4.4 Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse

In einer univariaten Cox-Regressionsanalyse wurden zunächst die Prognosefaktoren Alter (≥ 13 Jahre vs. < 13 Jahre), Geschlecht, Histologie, E-Befall, B-Symptome, Hämoglobin, Leukozyten (≤ 15 Gpt/l vs. > 15 Gpt/l) und Tumorzellen (≥ 400 ml vs. < 400 ml) untersucht. Es zeigte sich, dass Hämoglobin, Leukozyten und Tumorzellen (≥ 400 ml vs. < 400 ml) signifikante Prognosefaktoren sind ($p \leq 0,05$). Diese Prognosefaktoren wurden dann in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse verglichen. Hier zeigte sich, dass ein geringes Tumorzellen ($p=0,032$) und Hämoglobin ($p=0,013$) unabhängige Prognosefaktoren für ein besseres progressionsfreies Überleben sind. Der histologische Typ lymphozytenarmer Subtyp wurde weder in die univariate noch in die multivariate Cox-Regressionsanalyse einbezogen, da er nur bei einem Patienten vorhanden war. Der Effektschätzer HRR (hazard rate ratio) gibt an, um wie viel sich das Risiko für Patienten mit den einzelnen Risikofaktoren im Vergleich zu den Patienten ohne Risikofaktoren unterscheidet.

Tab. 3 : Univariate Cox-Regressionsanalyse der Prognosefaktoren in Abhängigkeit des progressionsfreien Überlebens

Prognosefaktoren (univariate Cox-Regressionsanalyse)	Fälle (n)	p-Wert	HRR
Tumorzellen < 400 ml vs. ≥ 400 ml	408	0,001	0,313
Hämoglobin $< 10,5$ g/dl vs. $\geq 10,5$ g/dl	360	0,013	2,348
Alter ≥ 13 Jahre vs. < 13 Jahre	572	0,116	0,559
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	572	0,977	1,008
Leukozyten ≤ 15 Gpt/l vs. > 15 Gpt/l	362	0,049	2,061
Histologie MC vs. NS vs. LR	529	0,153	0,622
E-Befall	572	0,065	1,715
B-Symptome	572	0,125	0,642
Stadium IV	572	0,852	1,021

Tab. 4 : Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Prognosefaktoren in Abhängigkeit des progressionsfreien Überlebens

Prognosefaktoren	multivariate (n=323) Cox- Regressionsanalyse	p-Wert	HRR
Tumorzvolumen <400 ml vs. ≥400 ml		0,03	0,387
Hämoglobin < 10,5 g/dl vs. ≥ 10,5 g/dl		0,047	2,282
Alter ≥13 Jahre vs. < 13 Jahre		0,375	0,654
Geschlecht (weiblich vs. männlich)		0,329	0,675
Leukozyten ≤ 15 Gpt/l vs. >15 Gpt/l		0,563	1,285
Histologie MC vs. NS vs. LR		0,881	1,059
E-Befall		0,324	0,629
B-Symptome		0,989	0,994
Stadium IV		0,45	0,893

4.5 Etablierung eines Risikoscoresystems zur Abschätzung des Rezidivrisikos bei Kindern und Jugendlichen mit einem klassischen Hodgkin Lymphom

Um einen Risikoscore zu etablieren wurden die Risikofaktoren Hämoglobin $< 10,5$ g/dl und Tumolvolumen ≥ 400 ml im Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben in Anlehnung an bekannte Risikofaktoren aus den internistischen HL-Studien (Bulky-Disease und Hb-Wert) untersucht. Die Patienten ohne Risikofaktoren (187 Patienten) wurden mit den Patienten mit einem Risikofaktor (112 Patienten) und mit den Patienten mit zwei Risikofaktoren (25 Patienten) in Kaplan-Meier-Kurven verglichen. In die Berechnung konnten nur 324 Patienten eingeschlossen werden, da für die restlichen 249 Patienten die vorangehend beschriebenen Risikofaktoren nicht sämtlich vorlagen.

In Abb. 18 (a und b) wird deutlich, dass sich sowohl das progressionsfreie Überleben ($p < 0,001$) als auch das Gesamtüberleben ($p = 0,002$) der Patienten mit den Risikofaktoren im Vergleich untereinander signifikant unterscheidet. 8/187 Patienten ohne Risikofaktoren, 15/112 Patienten mit einem Risikofaktor und 6/25 Patienten mit zwei Risikofaktoren erlitten ein Rezidiv. 1/187 Patienten ohne Risikofaktoren, 5/112 Patienten mit einem Risikofaktor und 3/25 Patienten mit zwei Risikofaktoren starben. Das bedeutet, dass Patienten ohne Risikofaktoren sowohl ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben als auch ein signifikant besseres Gesamtüberleben haben als Patienten mit einem oder zwei Risikofaktoren. Das progressionsfreie Überleben ohne Risikofaktoren liegt bei $95,7\% \pm 1,5\%$ SF, und ist damit signifikant höher als für Patienten mit einem oder zwei Risikofaktoren. Es liegt bei $86,6\% \pm 3,2\%$ SF für Patienten mit einem Risikofaktor und bei $76,0\% \pm 8,5\%$ SF für Patienten mit zwei Risikofaktoren.

Das Gesamtüberleben ohne Risikofaktoren liegt bei $99,5\% \pm 0,5\%$ SF, und ist damit signifikant höher als für Patienten mit einem oder zwei Risikofaktoren. Es liegt bei $95,5\% \pm 1,9\%$ SF für Patienten mit einem Risikofaktor und bei $88,0\% \pm 6,5\%$ SF für Patienten mit zwei Risikofaktoren.

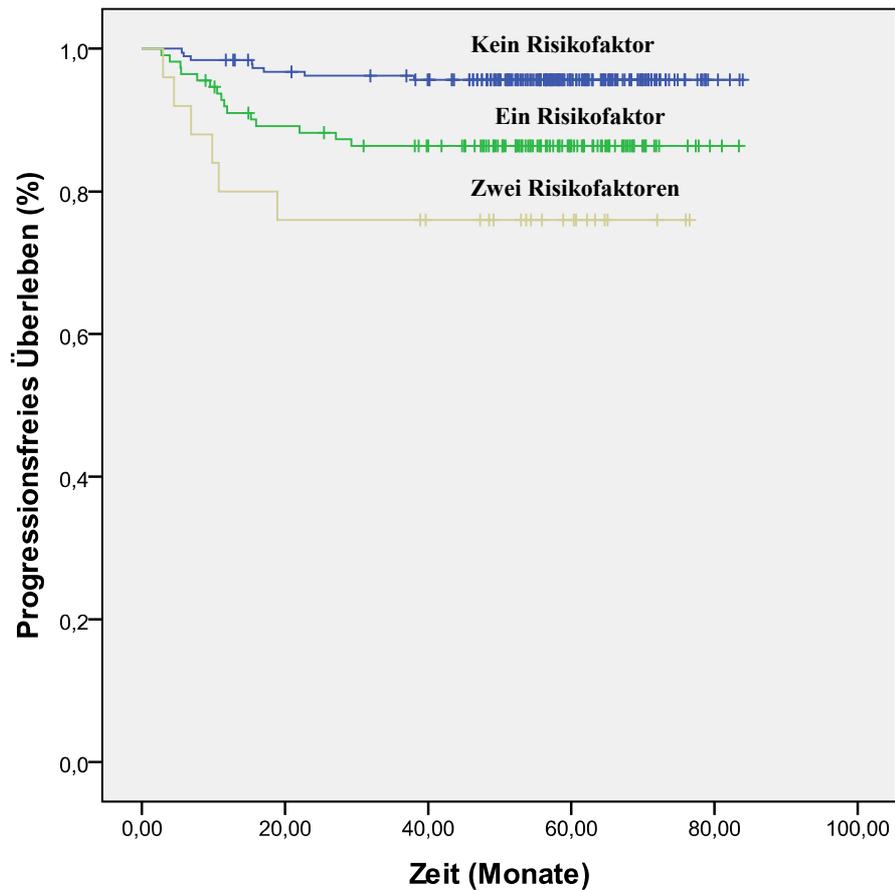


Abb. 18a: Progressionsfreies Überleben der Kinder und Jugendlichen mit einem Hodgkin Lymphom in Abhängigkeit der Anzahl an Risikofaktoren

Dargestellt ist (18a) das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren der in der GPOH-HD 2002 Studie behandelten Patienten ohne Risikofaktoren (blaue Kurven), mit einem Risikofaktor (grüne Kurven) und mit zwei Risikofaktoren (braune Kurve) in einer Kaplan-Meier-Auswertung.

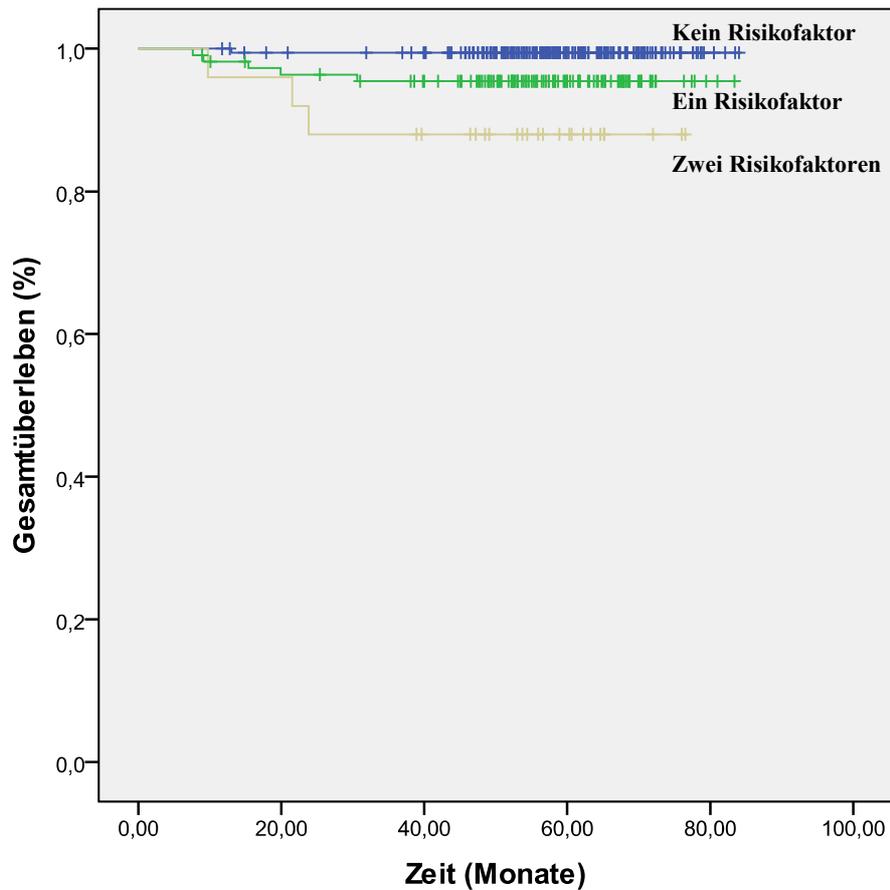


Abb. 18b: Gesamtüberleben nach zwei Kursen Chemotherapie in Abhängigkeit der Anzahl an Risikofaktoren

Dargestellt ist das Gesamtüberleben (18b) nach 5 Jahren der in der GPOH-HD 2002 Studie behandelten Patienten ohne Risikofaktoren (blaue Kurven), mit einem Risikofaktor (grüne Kurven) und mit zwei Risikofaktoren (braune Kurve) in einer Kaplan-Meier-Auswertung.

5 - Diskussion

5.1 Prognostische Faktoren

In der DAL-HD-90 Studie wurden die Faktoren Stadium IV, B-Symptome, Anzahl involvierter Lymphknotenregionen, Histologie und Remissionsstatus nach Chemotherapie bei 552 Kindern in Bezug auf ihre prognostische Wertigkeit analysiert. Die Studie zeigte, dass nur der histologische Subtyp NS2 und B-Symptome einen signifikant unabhängigen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatten. Patienten mit B-Symptomen hatten ein um 2,7-fach erhöhtes relatives Risiko ein Ereignis zu erleiden [15]. Die vorliegende Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse. Patienten mit **B-Symptomen** hatten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben. Im Gegensatz zur HD-90 Studie haben die B-Symptome in der vorliegenden Studie jedoch keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse, die für die Daten durchgeführt wurde, konnten B-Symptome nicht als signifikant unabhängiger Prognosefaktor nachgewiesen werden, sodass insgesamt die Bedeutung der B-Symptome als Risikofaktor in der vorliegenden Studie als gering einzustufen ist. Auch die Studie von Landman-Parker et al. an 202 Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom zeigte ähnliche Ergebnisse. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse hatten B-Symptome einen signifikanten Einfluss auf die Prognose, die multivariate Cox-Regressionsanalyse zeigte jedoch, dass der Einfluss von B-Symptomen in ihrer Studie nicht signifikant unabhängig war. B-Symptome wurden in ihrer Studie nicht mit intensiverer Therapie behandelt [131].

Es ist bekannt, dass das Auftreten von B-Symptomen mit dem anatomischen Stadium korreliert. B-Symptome kommen in Stadium I sehr viel seltener vor und nehmen mit steigendem Stadium zu, die meisten Patienten mit Stadium IV haben B-Symptome. Schon vorangegangene Studien haben gezeigt, wenn B-Symptome und das Gesamttumorvolumen gemeinsam in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse untersucht wurden, dass B-Symptome kein signifikant unabhängiger Prognosefaktor waren [21,74,125,126].

Specht und al. beschrieben in einer Studie an 143 Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium III, in der sowohl B-Symptome als auch das Gesamttumorvolumen als Prognosefaktoren untersucht wurden, dass B-Symptome, mit Blick auf das Gesamtüberleben, keinen signifikant unabhängigen prognostischen Einfluss haben [125]. Weiterhin führten Specht und al. eine Studie an 290 Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium I und II durch, in der sowohl B-Symptome als auch das

Gesamttumorvolumen als Prognosefaktoren untersucht wurden. Sie beschrieben auch hier, dass B-Symptome hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens, keinen signifikant unabhängigen prognostischen Einfluss haben [132]. In einer Studie an 506 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom in allen Stadien beschrieben Specht et al., dass B-Symptome weder für das rezidivfreie Überleben noch für das Gesamtüberleben einen signifikant unabhängigen Prognosefaktor darstellen [21]. Fu et al. hingegen beschrieben in einer Studie an 141 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im fortgeschrittenen Stadium, dass B-Symptome sowohl auf das progressionsfreie als auch auf das Gesamtüberleben einen prognostischen Einfluss haben, jedoch wurde das Gesamttumorvolumen nicht gleichzeitig in die Untersuchung einbezogen [133]. Bazzeh et al. verglichen in einer Studie 18898 erwachsene Patienten und 2836 Kinder und Jugendliche mit Hodgkin Lymphom und beschrieben, dass B-Symptome sowohl bei den erwachsenen Patienten als auch bei den Kindern und Jugendlichen einen signifikanten Einfluss auf das Überleben haben [134]. Auch Ali et al. beschrieben in einer Studie an 58 Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom in allen Stadien, dass das Vorhandensein von B-Symptomen ein ungünstiger Prognosefaktor ist [135]. Viani et al. untersuchten 166 Kinder und Jugendliche mit Hodgkin Lymphom und beschrieben, dass das Vorhandensein von B-Symptomen mit einer schlechten Prognose einhergeht [136]. Vecchi et al. beschrieben in einer Studie an 215 Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom, dass B-Symptome ein signifikant unabhängiger Prognosefaktor sowohl für das progressionsfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben sind [39]. Rüffner et al. beschrieben in einer Studie an 107 Patienten mit Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms, dass B-Symptome einen signifikant unabhängigen Einfluss auf die Prognose haben [137]. Insgesamt zeigen diese Studien, dass die Bedeutung der B-Symptome als Prognosefaktor sehr variabel ist. Möglicherweise hängt das mit der Tatsache zusammen, dass das Vorhandensein von B-Symptomen in frühen Studien als Risikofaktor erkannt wurde und in die Therapie-Stratifikation einbezogen wurde. So werden in den DAL/GPOH-HD Studien seit 1982 Patienten mit den Stadien I-III und Vorhandensein von B-Symptomen in der nächsthöheren Therapiegruppe behandelt [5].

In der DAL-HD-90 Studie zeigte sich, dass der **histologische Subtyp NS2** einen unabhängigen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hatte. Patienten mit dem histologischen Subtyp NS2 hatten ein um 3,43-fach erhöhtes relatives Risiko, ein Ereignis zu bekommen [15]. Auch Landman-Parker et al. zeigten in einer Studie an 202 Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom, dass der histologische Subtyp NS ein unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechtes EFS ist [131]. In der vorliegenden

Studie hatten Patienten mit diesem Subtyp weder ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben noch ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben. Es zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass der histologische Subtyp weder auf das progressionsfreie Überleben noch auf das Gesamtüberleben einen signifikanten Einfluss hatte. Möglicherweise sind die Unterschiede durch die relativ kleinen Zahlen in den jeweiligen Subgruppen bedingt und deuten auf einen artifiziellen Effekt hin, sodass die Bedeutung des histologischen Subtyps in dieser Studie als eher gering einzustufen ist.

Weiterhin könnten die Unterschiede zu den beiden oben genannten Studien möglicherweise damit zusammenhängen, dass in die vorliegende Studie mehr ältere Patienten einbezogen wurden. Das mediane Alter betrug in dieser Studie 14,8 Jahre (siehe Tab. 2), in der DAL-HD-90 Studie betrug es 13,8 Jahre bei den Mädchen und 11,8 Jahre bei den Jungen. Ein weiterer Grund könnte das unterschiedliche Verhältnis zwischen den Geschlechtern sein. In dieser Studie war das Verhältnis ausgeglichen (287 Jungen/286 Mädchen), in die DAL-HD-90 Studie wurden mehr Jungen als Mädchen einbezogen (259 Mädchen/319 Jungen). Weiterhin ist zu beachten, dass in unserer Studie die Verteilung des Alters in den einzelnen Subgruppen unterschiedlich war. Die Patienten mit dem histologischen Subtyp MC wiesen mit 12,6 Jahren das niedrigste Durchschnittsalter auf, bei den Patienten mit dem histologischen Subtyp NS war das Durchschnittsalter 14,5 Jahre, bei den Patienten mit dem histologischen Subtyp LR 14,3 Jahre und bei den Patienten mit dem histologischen Subtyp LD 17,2 Jahre (siehe Tab. 2). Somit wiesen die Patienten mit dem histologischen Subtyp MC zwar ein besseres progressionsfreies Überleben auf, gleichzeitig wiesen sie jedoch auch ein niedrigeres Durchschnittsalter auf, wodurch das unterschiedliche Behandlungsergebnis mit bedingt sein könnte.

Die prognostische Bedeutung der histologischen Klassifikation ist noch in zahlreichen weiteren Studien untersucht worden [25,27,28,38,43,61-66]. Huang et al. beschrieben in ihrer Studie an 295 Patienten mit Hodgkin Lymphom, dass Patienten mit dem histologischen Subtyp NS und Stadium I/II eine bessere Prognose haben als die übrigen Patienten [138]. Liao et al. zeigten in einer Studie an 109 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium I und II, dass die histologischen Subtypen NS und MC unabhängige Risikofaktoren für das Gesamtüberleben sind [139]. Shankar et al. zeigten in einer Studie an 331 Kindern und Jugendlichen aus England mit Hodgkin Lymphom in allen Stadien, dass die histologischen Subtypen das Behandlungsergebnis nicht beeinflussen [140]. In ihrer Studie war die Verteilung der Patienten auf die einzelnen histologischen Subgruppen ähnlich wie in unserer Studie

(47% NS und <1% LD). Gocheva et al. zeigten in einer Studie an 170 Patienten mit Hodgkin Lymphom im Alter von 3 bis 40 Jahren (Medianes Alter 12 Jahre) in allen Stadien, dass der histologische Subtyp keinen Einfluss auf die Prognose hat [141]. Auch Specht et al. zeigten in einer Studie an 143 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium III, dass der histologische Subtyp keinen unabhängigen Einfluss auf die Prognose hat [125]. In einer Studie an 142 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im frühen Stadium zeigten Specht et al., dass eine bestimmte Kombination aus histologischem Subtyp und Tumolvolumen bei Patienten mit Hodgkin Lymphom im frühen Stadium auf ein schlechtes DFS (disease free survival) hinweist [124]. Insgesamt zeigen diese Studien, dass die Bedeutung des histologischen Subtyps als Prognosefaktor sehr variabel ist. Bis zum jetzigen Zeitpunkt konnte kein histologischer Subtyp eindeutig fortlaufend als ein wichtiger unabhängiger Prognosefaktor nachgewiesen werden [21]. Möglicherweise hängt das mit der Tatsache zusammen, dass die Verteilung der Patientenzahlen auf die einzelnen histologischen Subgruppen in all den oben genannten Studien sehr ungleich und vergleichsweise gering ist. Es ist bekannt, dass Subgruppenanalysen bei kleinen Zahlen zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen führen können. Auch in der vorliegenden Studie konnte kein eindeutiges Ergebnis erzielt werden.

Der Prognosefaktor **E-Befall** ist als wichtiger prognostischer Faktor aus Studien an erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom bekannt und wird kontrovers diskutiert [41,55-59]. In der vorliegenden Studie hatte der E-Befall keine prognostische Bedeutung. Andere Studien haben ähnliche Ergebnisse hervorgebracht [41,55]. Oguz et al. zeigten in einer Studie an 69 Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom im Stadium I-IV, dass E-Befall zwar in univariaten Cox-Regressionsanalysen einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben hat, jedoch zeigte sich in multivariaten Cox-Regressionsanalysen, dass E-Befall kein unabhängiger Risikofaktor für das progressionsfreie Überleben ist [119]. Hoppe et al. zeigten in einer Studie an 230 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium I und II, dass E-Befall weder auf das Gesamtüberleben noch auf das Progressionsfreie Überleben einen prognostischen Einfluss hat [41]. Auch Leslie et al. zeigten in einer Studie an 302 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium IA bis IIB, dass E-Befall keinen prognostischen Einfluss auf das Überleben hat [55]. Specht et al. zeigten in einer Studie an 104 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium IV, dass E-Befall keinen Einfluss auf die Prognose hat [87]. Ruffer et al. hingegen beschrieben in einer Studie an 107 erwachsenen Patienten mit Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms, dass E-Befall ein unabhängiger Prognosefaktor für ein Rezidiv und das

Überleben ist [137]. Auch Lagarde et al. beschrieben in einer Studie an 102 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium I-III A, dass E-Befall einen signifikanten Einfluss auf das DFS hat [58]. Franklin et al. zeigten in einer Studie an 1424 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium I-III A, dass E-Befall bei Patienten mit Stadium IIB-III A ein signifikanter Prognosefaktor ist [59]. Insgesamt zeigen diese Studien, dass die Bedeutung des E-Befalls als Prognosefaktor variabel ist. Möglicherweise hängt das mit der Tatsache zusammen, dass das Kriterium E-Befall in früheren Studien als Risikofaktor erkannt wurde und daher zu einer Therapieintensivierung geführt hat. So werden in den DAL/GPOH-HD Studien seit 1985 Patienten mit E-Befall in der nächsthöheren Therapiegruppe behandelt [10]. Die Tatsache, dass der E-Befall in der vorliegenden Studie keinen Prognosefaktor darstellt, könnte so interpretiert werden, dass die Therapieintensivierung bei Vorliegen eines E-Befalls ausreichend ist, um das erhöhte Risiko zu kompensieren.

Ähnlich wie in der vorliegenden Untersuchung fanden Dieckmann et al. im Rahmen der DAL-HD-90 Studie an 552 Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom, dass das Stadium keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose hat [15]. Im Gegensatz dazu fanden eine Reihe von Autoren einen signifikanten **Einfluss des Stadiums** auf den Behandlungserfolg:

Oguz et al. zeigten in einer Studie an 69 Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom im Stadium I-IV, dass Stadium IV ein signifikant unabhängiger Risikofaktor für das progressionsfreie Überleben ist [119]. Auch Viani et al. zeigten in einer Studie an 166 Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom in allen Stadien, dass ein fortgeschrittenes klinisches Stadium ein signifikant unabhängiger Prognosefaktor ist [136]. Belgaumi et al. führten eine retrospektive Untersuchung an 367 Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom durch und beschrieben, dass Stadium IV ein Risikofaktor für ein schlechtes Outcome ist [117]. Specht et al. zeigten in einer Studie an 290 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium I-II, dass das Stadium keinen unabhängigen Einfluss auf das Überleben hat [132]. Huang et al. zeigten hingegen in einer Studie an 295 erwachsenen Patienten mit histologisch nachgewiesenem Hodgkin Lymphom und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 43 Monaten, dass Stadium III/IV ein signifikant unabhängiger Risikofaktor ist. Die Prognose von Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium I/II und dem histologischen Subtyp NS war in ihrer Studie besser als die Prognose von Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium III/IV und anderen histologischen Subtypen [138]. Smolewski et

al. zeigten in einer Studie an 327 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom, dass Patienten mit Stadium IIIB/IV eine signifikant schlechtere Prognose haben [142].

In allen oben beschriebenen Studien, bis auf die Studie von Dieckmann et al., wurden deutlich weniger Patienten als in die vorliegende Studie eingeschlossen. Die Unterschiede der Ergebnisse hinsichtlich des Prognosefaktors Stadium IV könnten auf einem Selektionsbias beruhen. Weiterhin könnte das höhere mediane Alter in den Studien an erwachsenen Patienten einen Einfluss gehabt haben. Auch ist die Nachbeobachtungszeit in vielen der Studien kürzer als in dieser Studie. Darüber hinaus könnten die Unterschiede damit erklärt werden, dass in der vorliegenden Studie und in der DAL-HD 90 Studie eine intensivere Therapie benutzt wurde, und dass Patienten mit höheren Stadien besonders intensiv behandelt wurden [3]. So konnten Hasenclever et al. zeigen, dass prognostische Faktoren verschwinden, wenn die Therapie intensiv genug ist [121].

Auch die **ESR** ist ein seit vielen Jahren bekannter Prognosefaktor in Studien bei erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom [23,47,48,85]. In der vorliegenden Studie hat die ESR keine prognostische Bedeutung. Sie hatte weder auf das progressionsfreie Überleben noch auf das Gesamtüberleben einen signifikanten Einfluss. Auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich, dass die ESR kein unabhängiger Prognosefaktor ist. Schon in vorangehenden Studien war der unabhängige Einfluss der ESR umstritten [28,74,86]. Viele vorhergehende Studien haben ergeben, dass die ESR keinen unabhängigen Einfluss als prognostischer Faktor hat [42,86,87,92,125]. So zeigten Brada et al. in einer Studie an 215 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium III, dass die ESR kein unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ist [92]. Specht et. al beschrieben in einer Studie an 104 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium IV, dass die ESR weder auf das rezidivfreie Überleben, noch auf das Gesamtüberleben einen Einfluss hat [87]. Auch in einer weiteren Studie an 143 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium III zeigten sie, dass die ESR keinen signifikanten prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat [125]. Verger et al. zeigten in einer Studie an 131 erwachsenen Patienten mit supradiaphragmatischem Befall eines Hodgkin Lymphoms, dass die ESR nur einen grenzwertigen prognostischen Einfluss hat [42]. In der vorliegenden Studie konnte die ESR nur für 172 der insgesamt 573 Patienten (30% der Gesamtpatientenzahl) erhoben werden, wodurch die Aussagekraft dieses Ergebnisses deutlich eingeschränkt ist, da es zu einem Selektionsbias gekommen sein könnte.

Für die **Leukozytenzahl** ergab sich in der vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das progressionsfreie Überleben. Die Patienten mit einer Leukozytenzahl unter 15 Gpt/l hatten ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben. Auf das Gesamtüberleben hingegen hatte die Leukozytenzahl in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss. Auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich, dass die Leukozytenzahl kein signifikant unabhängiger Prognosefaktor ist, sodass insgesamt die Bedeutung der Leukozytenzahl als Risikofaktor in unserer Studie als gering einzustufen ist. Einige vorangehende Studien brachten ähnliche Ergebnisse. Sie zeigten die prognostische Signifikanz einer Leukozytose, jedoch konnte eine Leukozytose nicht als ein unabhängiger Prognosefaktor nachgewiesen werden [94,97]. Hoogstraten et al. untersuchten 107 erwachsene Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium III und beschrieben, dass die initiale Lymphozytenzahl keinen unabhängigen Einfluss auf das Überleben hat [97]. Hasenclever et al. beschrieben jedoch in einer Studie an 5141 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im fortgeschrittenen Stadium, dass eine Leukozytose > 15 Gpt/l einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben hat und nahmen diesen Faktor in ihren internationalen Prognosescore auf [29].

Als weiterer Prognosefaktor ist in der vorliegenden Studie der **Hämoglobingehalt** untersucht worden. Für diesen ergaben sich sowohl in Bezug auf das progressionsfreie Überleben als auch auf das Gesamtüberleben signifikante Unterschiede. Patienten mit einem Hämoglobingehalt $\leq 10,5$ g/dl hatten ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben und ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich der Hämoglobingehalt als signifikanter Risikofaktor und in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte er als unabhängiger Risikofaktor nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass der Hämoglobingehalt als Risikofaktor in der vorliegenden Studie eine hohe Bedeutung hat. Der Hämoglobingehalt konnte für 360 Patienten (62,8 %) erhoben werden, damit ist auch dieses Ergebnis wesentlich aussagekräftiger als das Ergebnis für die ESR und das Vorliegen eines Selektionsbias unwahrscheinlicher. In verschiedenen vorangegangenen Studien hat sich eine Anämie in univariaten Cox-Regressionsanalysen als signifikanter Prognosefaktor erwiesen [54,77,81,94-96]. Jaffe et al. beschrieben in einer Studie an 117 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im fortgeschrittenen Stadium, dass ein erhöhter Hämatokrit ein unabhängiger Prognosefaktor sowohl für das rezidivfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben ist [95]. Josting et al. beschrieben in einer Studie an 102 erwachsenen Patienten mit Progress eines Hodgkin Lymphoms, dass eine Anämie ein

signifikant unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben ist [143]. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte ein niedriger Hämoglobingehalt jedoch nur selten als unabhängiger Prognosefaktor nachgewiesen werden. Landman-Parker et al. zeigten in einer Studie an 202 Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom, dass ein Hämoglobingehalt $< 10,5$ g/L ein signifikanter unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechtes EFS ist [131]. Straus et al. konnten in einer Studie an 185 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom in allen Stadien einen niedrigen Hämatokrit als unabhängigen prognostischen Faktor sowohl für das progressionsfreie als auch für das Gesamtüberleben nachweisen [86]. Insgesamt zeigen somit auch die Studien der anderen Autoren, dass die Bedeutung des Hämoglobingehalts als Prognosefaktor sehr groß ist.

Zusammengefasst deuten diese eher variablen Ergebnisse darauf hin, dass sehr große Patientenzahlen gebraucht werden, um einen verlässlichen Prognosefaktor zu etablieren. Darüber hinaus scheint auch die Therapie von Bedeutung zu sein. So konnte Hasenclever zeigen, dass mit einer Intensivierung der Therapie der Wert prognostischer Faktoren verloren geht [121].

5.2 Bedeutung der Tumorumfänge für die Behandlung des Hodgkin Lymphoms

Das Gesamttumorumfang wurde bislang nicht als Prognosefaktor im Rahmen der GPOH-HD-Studien untersucht. Lediglich in der DAL-HD-90 Studie wurde untersucht, ob „bulky disease“ einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis bei Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom hat, und ob Patienten mit „bulky disease“ höhere Strahlendosen benötigen. Die Studie zeigte, dass „bulky disease“ kein unabhängiger Prognosefaktor ist, es konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Rezidivrate zwischen Patienten mit und ohne „bulky disease“ gefunden werden. Von den Autoren der GPOH-HD-90 Studie wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass das Therapieansprechen ein wichtiger Prognosefaktor zu sein scheint, und dass nur die Patienten mit „bulky disease“ **und** schlechtem Therapieansprechen eventuell höhere Strahlentherapiedosen benötigen [15]. Weitere Studien mit Untersuchungen zur Bedeutung des Tumorumfanges bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.

In der vorliegenden Studie untersuchten wurde zunächst das initiale Tumorumfang bezogen auf die verschiedenen Therapiegruppen untersucht. Dabei zeigte sich, dass das initiale Tumorumfang der Patienten mit Therapiegruppe 2 signifikant höher ist als das initiale Tumorumfang der Patienten mit Therapiegruppe 1, und dass das initiale Tumorumfang der Patienten mit Therapiegruppe 3 signifikant höher ist als das initiale Tumorumfang der Patienten mit Therapiegruppe 1 und mit Therapiegruppe 2. Weiterhin zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass die 10% der Patienten mit dem initial höchsten Tumorumfang im Vergleich zu den 10% der Patienten mit dem initial niedrigsten Tumorumfang ein signifikant schlechteres progressionsfreies und ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben zeigen. Diese Ergebnisse zeigen, dass ein initial sehr hohes Tumorumfang als Risikofaktor in der vorliegenden Studie eine große Bedeutung hat. Es wurden deshalb die Patienten mit einem initialen Tumorumfang ≥ 400 ml mit den Patienten mit einem initialen Tumorumfang < 400 ml in einer univariaten Cox-Regressionsanalyse verglichen. Diese zeigte, dass ein Tumorumfang ≥ 400 ml ein signifikanter Prognosefaktor ist. Auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse, in die die Faktoren Alter, Geschlecht, Histologie, E-Befall, B-Symptome, Hämoglobin, Leukozyten und das initiale Tumorumfang eingingen, zeigte sich, dass ein initiales Tumorumfang ≥ 400 ml ein unabhängiger Risikofaktor für das progressionsfreie Überleben ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein initiales Tumorumfang ≥ 400 ml in der vorliegenden Studie die größte Bedeutung als Risikofaktor hat.

Bei erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom ist das Tumolvolumen im Rahmen von Studien mehrfach untersucht worden [87,122-128]. Gobbi et al. beschrieben in einer Studie an 351 erwachsenen Patienten mit einem Hodgkin Lymphom in allen Stadien, dass das auf die Körperoberfläche bezogene Tumolvolumen (rTB) ein sehr effektiver unabhängiger Prognosefaktor ist [144]. In der Studie von Gobbi et al. wurde das Haupttumolvolumen aus der initialen Computertomographie bezogen auf die Körperoberfläche gemessen. Das mediane Alter der Patienten ihrer Studie betrug 34 Jahre. 201 Patienten befanden sich zum Diagnosezeitpunkt im Stadium II [144]. Im Unterschied hierzu wird jedoch in der vorliegenden Studie zur Berechnung des Tumolvolumens eine andere Methode angewandt. Es wird jeweils das größte zusammenhängende Volumen in einer Region berechnet. Specht et al. zeigten in einer Studie an 506 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom in allen Stadien, dass das Tumolvolumen in Kombination mit der Tumorzellkonzentration der wichtigste unabhängige Prognosefaktor ist [128]. Insgesamt belegen diese Studien zusammen mit den Analysen der vorliegenden Studie die Bedeutung des Tumolvolumens als Prognosefaktor. Dieser Stellenwert soll in der kommenden Hodgkin Lymphomstudie überprüft werden.

5.3 Bedeutung der Risikoscores für die Behandlung des Hodgkin Lymphoms

Sowohl in der univariaten Cox-Regressionsanalyse als auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden die Prognosefaktoren Alter (<13 Jahre vs. ≥13 Jahre), Geschlecht, Hämoglobin (<10,5mmol/l vs. ≥10,5mmol/l), Leukozyten (≤15 Gpt/l vs. <15Gpt/l), Histologie (NS, MC, LR, LD), Tumolvolumen (<400ml vs. ≥400ml), Stadium IV, B-Symptome und E-Befall analysiert. Die Prognosefaktoren Alter und Geschlecht wurden in der vorliegenden Arbeit mittels Kaplan-Meier-Kurven nicht analysiert, wurden aber in die Cox-Regressionsanalyse einbezogen, um die Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar zu machen. In der univariaten Cox-Regressionsanalyse erwiesen sich Hämoglobin, Tumolvolumen und Leukozytenzahl als signifikante Prognosefaktoren. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse erwiesen sich jedoch nur initiales Tumolvolumen und Hämoglobin als signifikant unabhängige Prognosefaktoren.

Wie Hasenclever et al. beschrieben haben, könnte die Tatsache, dass in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse der vorliegenden Studie nur zwei Prognosefaktoren signifikant unabhängig waren, damit zusammenhängen, dass es bei der immer besser optimierten und risikoangepassten Therapie immer schwieriger wird, Prognosefaktoren nachzuweisen. Zudem traten immer weniger Ereignisse und

Todesfälle auf, an denen ein unterschiedliches Outcome festgelegt werden kann [121]. Wir entschieden uns deshalb ein Risikoscore-System aus den zwei bedeutendsten Risikofaktoren der vorliegenden Studie zur Abschätzung des Rezidivrisikos bei Kindern und Jugendlichen mit einem klassischen Hodgkin Lymphom zu etablieren. In diesem Risikoscore-System wurden die Risikofaktoren Hämoglobin $< 10,5$ mmol/l und Tumolvolumen ≥ 400 ml in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben, auch in Anlehnung an bekannte Risikofaktoren aus den internistischen HL-Studien (Bulky-Disease und Hb-Wert), untersucht. Die vorliegende Studie zeigte, dass Patienten ohne Risikofaktoren sowohl ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben als auch ein signifikant besseres Gesamtüberleben haben als Patienten mit einem oder zwei Risikofaktoren. Hasenclever, Diehl et al. etablierten in einer Studie an 5141 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im fortgeschrittenen Stadium einen Prognosescore (IPS), in den die Faktoren Serumalbuminlevel < 4 g/dl, Hämoglobinlevel $< 10,5$ g/dl, männliches Geschlecht, Alter ≥ 45 Jahre, Stadium IV, Leukozytose ≥ 15 Gpt/l und Lymphozytopenie $< 0,6$ Gpt/l eingingen. Sie beschrieben, dass der IPS benutzt werden kann um individuelle Therapieentscheidungen zu treffen, mit dem IPS konnten sie jedoch keine Gruppe von Hochrisikopatienten identifizieren [29]. Franklin et al. überprüften die prognostische Wirksamkeit des IPS an 1424 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom in frühen Stadien und beschrieben, dass der IPS bei Patienten mit Hodgkin Lymphom in frühen Stadien nur eine sehr mäßige Relevanz hat [59]. Tubiana et al. versuchten im Rahmen der EORTC-Studie an 1579 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom eine Hochrisikopatientengruppe herauszufiltern und unterteilten die Patienten anhand von sechs Risikofaktoren in zwei Subgruppen mit günstigen und ungünstigen Kriterien, in ihrer Studie zeigte sich jedoch, dass das Gesamtüberleben in beiden Patientengruppen gleich war [44]. Gobbi et al. untersuchten sieben verschiedene Prognosescores an 516 erwachsenen Patienten mit Hodgkin Lymphom im fortgeschrittenen Stadium, jedoch konnte keiner dieser Scores eine Gruppe mit Hochrisikopatienten identifizieren [115]. Landman-Parker et al. entwickelten in einer Studie an 202 Kindern und Jugendlichen mit Hodgkin Lymphom im Stadium I und II einen Prognosescore, in den die Faktoren histologischer Subtyp NS, Anämie und B-Symptome eingingen, und konnten mit diesem Score eine Hochrisikopatientengruppe identifizieren [131]. Zu beachten ist jedoch, dass die Studienpopulation mit 202 Patienten sehr klein ist, dieser Score müsste in einer Studie mit einer sehr viel höheren Patientenzahl überprüft werden, um einen Selektionsbias auszuschließen. Insgesamt zeigen diese Studien, dass die Bedeutung von Prognosescores unklar ist. Um die Bedeutung des vorliegenden Scores

zu validieren ist eine Studie notwendig, in der dieser Score – ohne dass davon Therapieentscheidungen abhängen – prospektiv evaluiert wird.

6 – Zusammenfassung

Die Bedeutung von Prognosefaktoren bei der Behandlung des Hodgkin Lymphoms ist in den letzten Jahren mit einer Intensivierung der Therapie und dementsprechend verbesserten Therapieergebnissen geringer geworden. Da die heutigen Konzepte auf eine Therapieabschwächung zur Reduktion von Spätfolgen abzielen, kann die Bedeutung von Prognosefaktoren wieder ansteigen.

An einem großen Patientenkollektiv von Kindern und Jugendlichen mit klassischem Hodgkin Lymphom, die nach der GPOH-HD 2002 Studie behandelt wurden, sollte geklärt werden, ob die aus den DAL/GPOH-HD Studien bzw. verschiedenen internistischen Studien bekannten Risikofaktoren eine prognostische Bedeutung in unserem Patientenkollektiv besitzen. Weiterhin sollte geklärt werden, ob das initiale Tumolvolumen für den Behandlungserfolg bedeutsam sein kann. Schließlich sollte der Versuch unternommen werden, ein Risikoscore-System zur Abschätzung des Rezidivrisikos bei Kindern und Jugendlichen mit klassischem Hodgkin Lymphom zu etablieren. In die Analyse eingeschlossen wurden 573 Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom, die zwischen November 2002 und Dezember 2005 als Studienpatienten in der GPOH-HD 2002 Studie registriert wurden. Von diesen 573 Patienten waren 287 männlich und 286 weiblich. 195 Patienten (34%) wurden in TG 1 (frühe Stadien), 139 Patienten (24,3%) in TG 2 (mittlere Stadien) und 239 Patienten (41,7 %) in TG 3 (fortgeschrittene Stadien) behandelt. Das initiale Tumolvolumen konnte für 408/573 Patienten bestimmt werden, das Tumolvolumen nach zwei Kursen Chemotherapie konnte für 423/573 Patienten bestimmt werden. Untersucht wurden die Prognosefaktoren B-Symptome (218/573), extranodaler Befall (170/573), Histologie (531/573 mit zentraler Referenzpathologie), Stadium IV (136/573), BSG > 50 (76/172), Hb < 10,5 g/dl (96/360) und Leukozytenzahl ≥ 15 Gpt/l (70/362) sowie das Tumolvolumen initial und nach zwei Kursen Chemotherapie.

Die Patienten mit den Prognosefaktoren Leukozytenzahl > 15 Gpt/l oder Hämoglobin < 10,5 g/dl oder die 10% Patienten mit dem größten initialen Tumolvolumen wiesen ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben auf ($p=0,04$, $p=0,01$, $p=0,004$). Patienten mit den Prognosefaktoren B-Symptome, Hämoglobin < 10,5 g/dl oder die 10% Patienten mit dem größten Tumolvolumen wiesen ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben auf ($p<0,001$, $p=0,006$, $p=0,024$). Um ein Risikoscore-System zur Abschätzung des Rezidivrisikos bei Kindern und Jugendlichen mit klassischem Hodgkin Lymphom zu etablieren, wurden die Patienten mit den Risikofaktoren Hämoglobinwert < 10,5 g/dl und Tumolvolumen ≥ 400 ml in einem Risikoscore-System

untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Patienten ohne Risikofaktoren ein signifikant höheres progressionsfreies Überleben aufwiesen.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse erwiesen sich ein initiales Tumorzvolumen ≥ 400 ml und ein Hämoglobingehalt $< 10,5$ g/dl als unabhängige Prognosefaktoren für das progressionsfreie Überleben.

Schlussfolgerung: Mit dieser Untersuchung konnte die Bedeutung einiger bekannter Prognosefaktoren bestätigt werden. Außerdem konnte erstmals die prognostische Bedeutung des Gesamttumorzvolumens demonstriert werden. Aus den Befunden wurde ein Risikoscore-System entwickelt, das Patienten mit einer sehr guten Prognose identifizieren kann. Die Wertigkeit des Scores soll in der künftigen europäischen Studie prospektiv evaluiert werden.

7 – Literaturverzeichnis

1. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, Stiefel M, Winkler M, Vilser C, Dieckmann K, Karlen J, Bergstrasser E, Fossa A, Mann G, Hummel M, Klapper W, Stein H, Vordermark D, Kluge R, Körholz D: Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPO-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol*;28:3680-3686.
2. Schellong G, Waubke AK, Langermann HJ, Breu H, Kuhne B, Riehm H, Ritter J: [Significance of clinical and intraoperative findings for the prediction of splenic involvement in children with Hodgkin's disease: a retrospective analysis of 154 patients in the therapy study HD 78]. *Klin Padiatr* 1982;194:242-250.
3. Breu H, Schellong G, Grosch-Worner I, Jobke A, Riehm H, Ritter J, Treuner J, Schwarze EW, Wannenmacher M: [Chemotherapy of different intensity and reduced radiotherapy of Hodgkin's disease in childhood--a report on 170 patients of the cooperative study HD 78]. *Klin Padiatr* 1982;194:233-241.
4. Schellong G, Riepenhausen M, Creutzig U, Ritter J, Harbott J, Mann G, Gadner H: Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Group. *J Clin Oncol* 1997;15:2247-2253.
5. Schellong G, Brämswig J, Ludwig R, Gerein V, Jobke A, Jürgens H, Kabisch H, Stollmann B, Weinel P, Gadner H, et al.: [Combined treatment strategy in over 200 children with Hodgkin's disease: graduated chemotherapy, involved field irradiation with low dosage and selective splenectomy. A report of the cooperative therapy study DAL-HD-82]. *Klin Padiatr* 1986;198:137-146.
6. Schellong G, Waubke-Landwehr AK, Langermann HJ, Riehm HJ, Brämswig J, Ritter J: Prediction of splenic involvement in children with Hodgkin's disease. Significance of clinical and intraoperative findings. A retrospective statistical analysis of 154 patients in the German therapy study DAL-HD-78. *Cancer* 1986;57:2049-2056.
7. Schellong G, Hörnig-Franz I, Rath B, Ritter J, Riepenhausen M, Kabisch H, Goldschmitt-Wuttge B, Schmidt P, Niethammer D, Gaedicke G, et al.: [Reducing radiation dosage to 20-30 Gy in combined chemo-/radiotherapy of Hodgkin's disease in childhood. A report of the cooperative DAL-HD-87 therapy study]. *Klin Padiatr* 1994;206:253-262.
8. Hassel JU, Brämswig JH, Schlegel W, Schellong G: [Testicular function after OPA/COMP chemotherapy without procarbazine in boys with Hodgkin's disease. Results in 25 patients of the DAL-HD-85 study]. *Klin Padiatr* 1991;203:268-272.
9. Bramswig JH, Heimes U, Heiermann E, Schlegel W, Nieschlag E, Schellong G: 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* 1990;65:1298-1302.
10. Schellong G, Hörnig I, Bramswig J, Bokkerink JP, Steinhoff A, Ludwig R, Niethammer D, Reiter A, von Lengerke HJ, Heinecke H, et al.: [Significance of

- procarbazine in the chemotherapy of Hodgkin's disease--a report of the Cooperative Therapy Study DAL-HD-85]. *Klin Padiatr* 1988;200:205-213.
11. Schellong G, Lietzke S, Strauch S, Kuhne B, Schneider B: [Results of ultrasonic, computer tomography and clinical findings for the detection of abdominal involvement in Hodgkin's disease in childhood--a retrospective statistical analysis of 145 patients in the therapeutic study DAL-HD-82]. *Klin Padiatr* 1986;198:147-154.
 12. Schellong G, Brämswig JH, Hörnig-Franz I: Treatment of children with Hodgkin's disease--results of the German Pediatric Oncology Group. *Ann Oncol* 1992;3 Suppl 4:73-76.
 13. Schellong G, Pötter R, Brämswig J, Wagner W, Prott FJ, Dörffel W, Körholz D, Mann G, Rath B, Reiter A, Weissbach G, Riepenhausen M, Thiemann M, Schwarze EW: High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3736-3744.
 14. Gerres L, Brämswig JH, Schlegel W, Jürgens H, Schellong G: The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1998;83:2217-2222.
 15. Dieckmann K, Pötter R, Hofmann J, Heinzl H, Wagner W, Schellong G: Does bulky disease at diagnosis influence outcome in childhood Hodgkin's disease and require higher radiation doses? Results from the German-Austrian Pediatric Multicenter Trial DAL-HD-90. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:644-652.
 16. Dieckmann K, Pötter R, Wagner W, Prott FJ, Hörnig-Franz I, Rath B, Schellong G: 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* 2002;62:191-200.
 17. Dörffel W, Albrecht M, Lüders H, Marciniak H, Parwaresch R, Schwarze EW, Trauzeddel R, Havers W, Henze G, Janka-Schaub G, Mann G, Niemeyer C, Potter R, Schellong G, Selle B, Treuner J, Rühl U: [Multi-national therapy study for Hodgkin's disease in children and adolescents GPOH-DH 95. Interim report after 2 1/2 years]. *Klin Padiatr* 1998;210:212-219.
 18. Wolf J, Schellong G, Diehl V: Breast cancer following treatment of Hodgkin's disease--more reasons for less radiotherapy? *Eur J Cancer* 1997;33:2293-2294.
 19. Schellong G, Riepenhausen M: Late effects after therapy of Hodgkin's disease: update 2003/04 on overwhelming post-splenectomy infections and secondary malignancies. *Klin Padiatr* 2004;216:364-369.
 20. Dorffel W, Luders H, Rühl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, Pötter R, Schellong G, Schwarze EW, Wickmann L: Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003;215:139-145.
 21. Specht L: Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 1991;18:21-53.

22. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1861.
23. Hancock BW, Aitken M, Martin JF, Dunsmore IR, Ross CM, Carr I, Emmanuel IG: Hodgkin's disease in Sheffield (1971--76) (with computer analysis of variables). *Clin Oncol* 1979;5:283-297.
24. Aisenberg AC, Qazi R: Improved survival in hodgkin's disease. *Cancer* 1976;37:2423-2429.
25. Bjorkholm M, Holm G, Mellstedt H, Johansson B, Askergren J, Soderberg G: Prognostic factors in Hodgkin's disease. I. Analysis of histopathology, stage distribution and results of therapy. *Scand J Haematol* 1977;19:487-495.
26. Davis S, Dahlberg S, Myers MH, Chen A, Steinhorn SC: Hodgkin's disease in the United States: a comparison of patient characteristics and survival in the Centralized Cancer Patient Data System and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:471-478.
27. Fischer P, Franken T: [A multivariate prognosis model for Hodgkin disease]. *Strahlentherapie* 1984;160:535-542.
28. Gobbi PG, Cavalli C, Federico M, Bertoloni D, Di Prisco UA, Rossi A, Silingardi V, Mauri C, Ascari E: Hodgkin's disease prognosis: a directly predictive equation. *Lancet* 1988;1:675-679.
29. Hasenclever D, Diehl V: A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-1514.
30. Comella P, De Rosa V, Frezza P, Bevilacqua A, Scoppa G, Abate G, Comella G, Pergola M, Zarrilli D: Influence on response to therapy and overall survival of mediastinal involvement by Hodgkin's disease. *Tumori* 1983;69:53-58.
31. Lee CK, Bloomfield CD, Goldman AI, Levitt SH: Prognostic significance of mediastinal involvement in Hodgkin's disease treated with curative radiotherapy. *Cancer* 1980;46:2403-2409.
32. Liew KH, Easton D, Horwich A, Barrett A, Peckham MJ: Bulky mediastinal Hodgkin's disease management and prognosis. *Hematol Oncol* 1984;2:45-59.
33. Mauch P, Goodman R, Hellman S: The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. *Cancer* 1978;42:1039-1045.
34. Mazza P, Lauria F, Sciascia R, Emiliani E, Fiacchini M, Baccarani M, Frezza G, Dominici G, Cantore M, Faedi M, et al.: Prognostic significance of large mediastinal involvement in Hodgkin's disease. *Scand J Haematol* 1983;31:315-321.
35. North LB, Fuller LM, Hagemester FB, Rodgers RW, Butler JJ, Shullenberger CC: Importance of initial mediastinal adenopathy in Hodgkin disease. *AJR Am J Roentgenol* 1982;138:229-235.

36. Prosnitz LR, Curtis AM, Knowlton AH, Peters LM, Farber LR: Supradiaphragmatic Hodgkin's disease: significance of large mediastinal masses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:809-813.
37. Schomberg PJ, Evans RG, O'Connell MJ, White WL, Banks PM, Ilstrup DM, Earle JD: Prognostic significance of mediastinal mass in adult Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;53:324-328.
38. Rueffer U, Sieber M, Josting A, Breuer K, Grotenhermen FJ, Bredenfeld H, Tesch H, Nisters-Backes H, Engert A, Diehl V: Prognostic factors for subdiaphragmatic involvement in clinical stage I-II supradiaphragmatic Hodgkin's disease: a retrospective analysis of the GHSG. *Ann Oncol* 1999;10:1343-1348.
39. Vecchi V, Pileri S, Burnelli R, Bontempi N, Comelli A, Testi AM, Carli M, Sotti G, Rosati D, Di Tullio MT, et al.: Treatment of pediatric Hodgkin disease tailored to stage, mediastinal mass, and age. An Italian (AIEOP) multicenter study on 215 patients. *Cancer* 1993;72:2049-2057.
40. Hagemester FB, Fuller LM, Velasquez WS, Sullivan JA, North L, Butler JJ, Johnston DA, Shullenberger CC: Stage I and II Hodgkin's disease: involved-field radiotherapy versus extended-field radiotherapy versus involved-field radiotherapy followed by six cycles of MOPP. *Cancer Treat Rep* 1982;66:789-798.
41. Hoppe RT, Coleman CN, Cox RS, Rosenberg SA, Kaplan HS: The management of stage I--II Hodgkin's disease with irradiation alone or combined modality therapy: the Stanford experience. *Blood* 1982;59:455-465.
42. Verger E, Easton D, Brada M, Duchesne G, Horwich A: Radiotherapy results in laparotomy-staged Hodgkin's disease. *Clin Radiol* 1988;39:428-431.
43. Gobbi PG, Comelli M, Grignani GE, Pieresca C, Bertoloni D, Ascari E: Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's disease: a means of weighting prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research. A report from the International Database on Hodgkin's Disease (IDHD). *Haematologica* 1994;79:241-255.
44. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, Burgers JM, Hayat M, Van der Schueren E, Noordijk EM, Tanguy A, Meerwaldt JH, Thomas J, et al.: Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood* 1989;73:47-56.
45. Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, Burgers M, Qasim M, Somers R, Sizoo W, Van der Schueren E: Prognostic significance of the number of involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;54:885-894.
46. Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, Burgers M, Qasim M, Somers R, Sizoo W, van der Schueren E: The EORTC treatment of early stages of Hodgkin's disease: the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:197-210.
47. Tubiana M, Henry-Amar M, van der Werf-Messing B, Henry J, Abbaticchi J, Burgers M, Hayat M, Somers R, Laugier A, Carde P: A multivariate analysis of prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:23-30.

48. Raemaekers J, Kluin-Nelemans H, Teodorovic I, Meerwaldt C, Noordijk E, Thomas J, Glabbeke M, Henry-Amar M, Carde P: The achievements of the EORTC Lymphoma Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer* 2002;38 Suppl 4:S107-113.
49. Ferrant A, Hamoir V, Binon J, Michaux JL, Sokal G: Combined modality therapy for mediastinal Hodgkin's disease. Prognostic significance of constitutional symptoms and size of disease. *Cancer* 1985;55:317-322.
50. Finkbeiner JA, Craver LF, Diamond HD: Prognostic signs in Hodgkin's disease. *J Am Med Assoc* 1954;156:472-477.
51. Hilton G, Sutton PM: Malignant lymphomas: classification, prognosis, and treatment. *Lancet* 1962;1:283-287.
52. Kaplan HS: Survival and relapse rates in Hodgkin's disease: Stanford experience, 1961-71. *Natl Cancer Inst Monogr* 1973;36:487-496.
53. Moore MR, Jones SE, Bull JM, William LA, Rosenberg SA: MOPP chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. Prognostic factors in 81 patients. *Cancer* 1973;32:52-60.
54. Tubiana M, Attie E, Flamant R, Gerard-Marchant R, Hayat M: Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971;31:1801-1810.
55. Leslie NT, Mauch PM, Hellman S: Stage IA to IIB supradiaphragmatic Hodgkin's disease. Long-term survival and relapse frequency. *Cancer* 1985;55:2072-2078.
56. Levi JA, Wiernik PH: Limited extranodal Hodgkin's disease. Unfavorable prognosis and therapeutic implications. *Am J Med* 1977;63:365-372.
57. Zagars G, Rubin P: Laparotomy-staged IA versus IIA Hodgkin's disease. A comparative study with evaluation of prognostic factors for stage IIA disease. *Cancer* 1985;56:864-873.
58. Lagarde P, Eghbali H, Bonichon F, de Mascarel I, Chauvergne J, Hoerni B: Brief chemotherapy associated with extended field radiotherapy in Hodgkin's disease. Long-term results in a series of 102 patients with clinical stages I-IIIa. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:1191-1198.
59. Franklin J, Paulus U, Lieberz D, Breuer K, Tesch H, Diehl V: Is the international prognostic score for advanced stage Hodgkin's disease applicable to early stage patients? German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2000;11:617-623.
60. Lukes RJ, Butler JJ: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966;26:1063-1083.
61. Butler JJ: Relationship of histological findings to survival in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971;31:1770-1775.
62. Franssila KO, Kalima TV, Voutilainen A: Histologic classification of Hodgkin's disease. *Cancer* 1967;20:1594-1601.

63. Gough J: Hodgkin's disease; a correlation of histopathology with survival. *Int J Cancer* 1970;5:273-281.
64. Johnson RE, Thomas LB, Chretien P: Correlation between clinicohistologic staging and extranodal relapse in Hodgkin's disease. *Cancer* 1970;25:1071-1075.
65. Keller AR, Kaplan HS, Lukes RJ, Rappaport H: Correlation of histopathology with other prognostic indicators in Hodgkin's disease. *Cancer* 1968;22:487-499.
66. Josting A, Engert A, Diehl V, Canellos GP: Prognostic factors and treatment outcome in patients with primary progressive and relapsed Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 1:112-116.
67. Horwich A, Easton D, Nogueira-Costa R, Liew KH, Colman M, Peckham MJ: An analysis of prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 1986;7:95-106.
68. Austin-Seymour MM, Hoppe RT, Cox RS, Rosenberg SA, Kaplan HS: Hodgkin's disease in patients over sixty years old. *Ann Intern Med* 1984;100:13-18.
69. Axtell LM, Myers MH, Thomas LH, Berard CW, Kagan AR, Newell GR: Prognostic indicators in Hodgkin's disease. *Cancer* 1972;29:1481-1488.
70. Fuller LM, Gamble JF, Velazquez WS, Rodgers RW, Butler JJ, North LB, Martin RG, Gehan EA, Shullenberger CC: Evaluation of the significance of prognostic factors in stage III Hodgkin's disease treated with MOPP and radiotherapy. *Cancer* 1980;45:1352-1364.
71. Lokich JJ, Pinkus GS, Moloney WC: Hodgkin's disease in the elderly. *Oncology* 1974;29:484-500.
72. Peterson BA, Pajak TF, Cooper MR, Nissen NI, Glidewell OJ, Holland JF, Bloomfield CD, Gottlieb AJ: Effect of age on therapeutic response and survival in advanced Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 1982;66:889-898.
73. Prosnitz LR, Farber LR, Kapp DS, Scott J, Bertino JR, Fischer JJ, Cadman EC: Combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease: 15-year follow-up data. *J Clin Oncol* 1988;6:603-612.
74. Specht L, Nissen NI: Hodgkin's disease and age. *Eur J Haematol* 1989;43:127-135.
75. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A: Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000;96:1280-1286.
76. Balwierz W, Moryl-Bujakowska A, Depowska T, Klekawka T, Stanuch H, Matysiak M, Sopylo B, Kolakowska-Mrozowska B, Krenke K, Chybicka A, Ras M, Sonta-Jakimczyk D, Moszant A, Wachowiak J, Kaczmarek-Kanold M, Kowalczyk J, Odoj T, Balcerska A, Drozynska E, Wysocki M, Koltan A, Krawczuk-Rybak M, Stolarska M: [Influence of age on treatment results in children and adolescents with Hodgkin's disease]. *Przegl Lek* 2004;61 Suppl 2:40-44.

77. Croizat P, Ponthus P, Papillon J, Revol L, Dargent M, Pinet F, Kuentz M, Lenoble E: [Prognosis in Hodgkin's disease]. *Presse Med* 1958;66:1135-1138.
78. Jelliffe AM, Thomson AD: The prognosis in Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1955;9:21-36.
79. Lennert K, Hippchen AM: [Prognosis of lymphogranulomatosis; relation to histological findings age and sex]. *Frankf Z Pathol* 1954;65:378-389.
80. Meighan SS, Ramsay JD: Survival in Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1963;17:24-36.
81. Musshoff K, Boutis L, Laszlo AM, Laszlo I: [Prognostic disease symptoms and signs in Hodgkin's disease and their importance in the therapy of the disease]. *Strahlentherapie* 1966;131:482-504.
82. Wagstaff J, Steward W, Jones M, Deakin D, Todd I, Wilkinson P, Scarffe JH, Harris M, Crowther D: Factors affecting remission and survival in patients with advanced Hodgkin's disease treated with MVPP. *Hematol Oncol* 1986;4:135-147.
83. Klimm B, Reineke T, Haverkamp H, Behringer K, Eich HT, Josting A, Pfistner B, Diehl V, Engert A: Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:8003-8011.
84. Liu S, Semenciw R, Waters C, Wen SW, Mao Y: Time trends and sex patterns in Hodgkin's disease incidence in Canada, 1970-1995. *Can J Public Health* 2000;91:188-192.
85. Loeffler M, Pfreunds Schuh M, Hasenclever D, Hiller E, Gerhartz H, Wilmanns W, Rohloff R, Ruhl U, Kuhn G, Fuchs R, et al.: Prognostic risk factors in advanced Hodgkin's lymphoma. Report of the German Hodgkin Study Group. *Blut* 1988;56:273-281.
86. Straus DJ, Gaynor JJ, Myers J, Merke DP, Caravelli J, Chapman D, Yahalom J, Clarkson BD: Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 1990;8:1173-1186.
87. Specht L, Nissen NI: Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV. *Eur J Haematol* 1988;41:359-367.
88. MacLennan KA, Hudson BV, Jelliffe AM, Haybittle JL, Hudson GV: The pretreatment peripheral blood lymphocyte count in 1100 patients with Hodgkin's disease: the prognostic significance and the relationship to the presence of systemic symptoms. *Clin Oncol* 1981;7:333-339.
89. Coltman CA, Jr.: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1980;7:155-173.
90. Durant JR, Gams RA, Velez-Garcia E, Bartolucci A, Wirtschafter D, Dorfman R: BCNU, velban, cyclophosphamide, procarbazine, and prednisone (BVCP) in advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 1978;42:2101-2110.

91. Swan HT, Knowelden J: Prognosis in Hodgkin's disease related to the lymphocyte count. *Br J Haematol* 1971;21:343-349.
92. Brada M, Ashley S, Nicholls J, Wist E, Colman M, McElwain TJ, Selby P, Peckham MJ, Horwich A: Stage III Hodgkin's disease--long-term results following chemotherapy, radiotherapy and combined modality therapy. *Radiother Oncol* 1989;14:185-198.
93. Haybittle JL, Hayhoe FG, Easterling MJ, Jelliffe AM, Bennett MH, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B, MacLennan KA: Review of British National Lymphoma Investigation studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *Lancet* 1985;1:967-972.
94. Bethell FH, Andrews GA, Neligh RB, Meyers MC: Treatment of Hodgkin's disease with roentgen irradiation and nitrogen mustards. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1950;64:61-74.
95. Jaffe HS, Cadman EC, Farber LR, Bertino JR: Pretreatment hematocrit as an independent prognostic variable in Hodgkin's disease. *Blood* 1986;68:562-564.
96. Jones SE, Haut A, Weick JK, Wilson HE, Grozea P, Fabian CJ, McKelvey E, Byrne GE, Jr., Hartsock R, Dixon DO, Coltman CA, Jr.: Comparison of adriamycin-containing chemotherapy (MOP-BAP) with MOPP-Bleomycin in the management of advanced Hodgkin's disease. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1983;51:1339-1347.
97. Hoogstraten B, Glidewell O, Holland JF, Blom J, Stutzman L, Nissen NI, Perlberg HJ, Kramer S: Long term follow-up of combination chemotherapy-radiotherapy of stage III Hodgkin's disease: a Cancer and Acute Leukemia Group B study. *Cancer* 1979;43:1234-1244.
98. Rautert R, Schinkothe T, Franklin J, Weihrauch M, Boll B, Pogge E, Bredenfeld H, Engert A, Diehl V, Re D: Elevated pretreatment interleukin-10 serum level is an International Prognostic Score (IPS)-independent risk factor for early treatment failure in advanced stage Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2091-2098.
99. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR: Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16:1160-1168.
100. Gorschluter M, Bohlen H, Hasenclever D, Diehl V, Tesch H: Serum cytokine levels correlate with clinical parameters in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995;6:477-482.
101. Trümper L, Jung W, Dahl G, Diehl V, Gause A, Pfreundschuh M: Interleukin-7, interleukin-8, soluble TNF receptor, and p53 protein levels are elevated in the serum of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1994;5 Suppl 1:93-96.
102. Warzocha K, Bienvenu J, Ribeiro P, Moullet I, Dumontet C, Neidhardt-Berard EM, Coiffier B, Salles G: Plasma levels of tumour necrosis factor and its soluble receptors correlate with clinical features and outcome of Hodgkin's disease patients. *Br J Cancer* 1998;77:2357-2362.

103. Christiansen I, Enblad G, Kalkner KM, Gidlof C, Glimelius B, Totterman TH: Soluble ICAM-1 in Hodgkin's disease: a promising independent predictive marker for survival. *Leuk Lymphoma* 1995;19:243-251.
104. Christiansen I, Sundstrom C, Enblad G, Totterman TH: Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) is an independent prognostic marker in Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 1998;102:701-709.
105. Axdorff U, Sjoberg J, Grimfors G, Landgren O, Porwit-MacDonald A, Bjorkholm M: Biological markers may add to prediction of outcome achieved by the International Prognostic Score in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2000;11:1405-1411.
106. Nadali G, Tavecchia L, Zanolin E, Bonfante V, Viviani S, Camerini E, Musto P, Di Renzo N, Carotenuto M, Chilosi M, Krampfer M, Pizzolo G: Serum level of the soluble form of the CD30 molecule identifies patients with Hodgkin's disease at high risk of unfavorable outcome. *Blood* 1998;91:3011-3016.
107. Dinand V, Malik A, Unni R, Arya LS, Pandey RM, Dawar R: Proliferative index and CD15 expression in pediatric classical Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:280-283.
108. Diepstra A, van Imhoff GW, Karim-Kos HE, van den Berg A, te Meerman GJ, Niens M, Nolte IM, Bastiaannet E, Schaapveld M, Vellenga E, Poppema S: HLA class II expression by Hodgkin Reed-Sternberg cells is an independent prognostic factor in classical Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:3101-3108.
109. Margerison AC, Mann JR: Serum copper, serum ceruloplasmin, and erythrocyte sedimentation rate measurements in children with Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, and nonmalignant lymphadenopathy. *Cancer* 1985;55:1501-1506.
110. Schulof RS, Bockman RS, Garofalo JA, Cirrincione C, Cunningham-Rundles S, Fernandes G, Day NK, Pinsky CM, Incefy GS, Thaler HT, Good RA, Gupta S: Multivariate analysis of T-cell functional defects and circulating serum factors in Hodgkin's disease. *Cancer* 1981;48:964-973.
111. Eriksson B, Hagberg H, Glimelius B, Sundstrom C, Gronowitz S, Kallander C: Serum thymidine kinase as a prognostic marker in Hodgkin's disease. *Acta Radiol Oncol* 1985;24:167-171.
112. Aulbert E, Steffens O: [Serum ferritin--a tumor marker in malignant lymphomas?]. *Onkologie* 1990;13:102-108.
113. Zander T, Wiedenmann S, Wolf J: Prognostic factors in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 1:67-74.
114. Gobbi PG, Gobbi PG, Mazza P, Zinzani PL: Multivariate analysis of Hodgkin's disease prognosis. Fitness and use of a directly predictive equation. *Haematologica* 1989;74:29-38.
115. Gobbi PG, Zinzani PL, Brogna C, Comelli M, Magagnoli M, Federico M, Merli F, Iannitto E, Tura S, Ascari E: Comparison of prognostic models in patients with advanced Hodgkin disease. Promising results from integration of the best three systems. *Cancer* 2001;91:1467-1478.

116. Arya LS, Dinand V, Thavaraj V, Bakhshi S, Dawar R, Rath GK, Singh R, Vats TS: Hodgkin's disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:26-34.
117. Belgaumi A, Al-Kofide AA, Khafaga Y, Joseph N, Jamil-Malik R, Siddiqui KS, Sabbah RS: Clinical characteristics and outcome of pediatric patients with stage IV Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2009;2:278-284.
118. Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, Kun L, Weinstein H, Billett A, Marcus KJ, Tarbell NJ, Donaldson SS: Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:2026-2033.
119. Oguz A, Karadeniz C, Okur FV, Citak EC, Pinarli FG, Bora H, Akyurek N: Prognostic factors and treatment outcome in childhood Hodgkin disease. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:670-675.
120. Celkan T, Yildiz I: Prognostic factors in children with Hodgkin disease. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:712; author reply 712-713.
121. Hasenclever D: The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 1:75-78.
122. Gobbi PG, Ghirardelli ML, Solcia M, Di Giulio G, Merli F, Tavecchia L, Berte R, Davini O, Levis A, Brogna C, Maffe GC, Ilariucci F, Dore R, Ascari E: Image-aided estimate of tumor burden in Hodgkin's disease: evidence of its primary prognostic importance. *J Clin Oncol* 2001;19:1388-1394.
123. Specht L, Nissen NI: Prognostic significance of tumour burden in Hodgkin's disease PS I and II. *Scand J Haematol* 1986;36:367-375.
124. Specht L, Nordentoft AM, Cold S, Clausen NT, Nissen NI: Tumour burden in early stage Hodgkin's disease: the single most important prognostic factor for outcome after radiotherapy. *Br J Cancer* 1987;55:535-539.
125. Specht L, Nissen NI: Prognostic factors in Hodgkin's disease stage III with special reference to tumour burden. *Eur J Haematol* 1988;41:80-87.
126. Specht L, Nordentoft AM, Cold S, Clausen NT, Nissen NI: Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease. Relations to other prognostic factors and implications for choice of treatment. *Cancer* 1988;61:1719-1727.
127. Specht L, Lauritzen AF, Nordentoft AM, Andersen PK, Christensen BE, Hippe E, Hou-Jensen K, Nissen NI: Tumor cell concentration and tumor burden in relation to histopathologic subtype and other prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. The Danish National Hodgkin Study Group. *Cancer* 1990;65:2594-2601.
128. Specht L: Tumour burden as the main indicator of prognosis in Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1992;28A:1982-1985.
129. Steliarova-Foucher E, Kaatsch P, Lacour B, Pompe-Kirn V, Eser S, Miranda A, Danzon A, Ratiu A, Parkin DM: Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978-1997): report from the Automated

- Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42:1915-1951.
130. Kaatsch P, Haaf G, Michaelis J: Childhood malignancies in Germany--methods and results of a nationwide registry. *Eur J Cancer* 1995;31A:993-999.
 131. Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, Habrand JL, Terrier-Lacombe MJ, Bertrand Y, Perel Y, Robert A, Coze C, Thuret I, Donadieu J, Schaison G, Leverger G, Lemerle J, Oberlin O: Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy-results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000;18:1500-1507.
 132. Specht L, Nissen NI: Hodgkin's disease stages I and II with infradiaphragmatic presentation: a rare and prognostically unfavourable combination. *Eur J Haematol* 1988;40:396-402.
 133. Fu XH, Wang SS, Huang Y, Wang B, Huang HQ, Zhang L, Sun XF, Xu RH, Lin TY: [Feasibility study of application of international prognostic score on prediction of prognosis for advanced Hodgkin's lymphoma]. *Ai Zheng* 2006;25:1013-1018.
 134. Bazzeh F, Rihani R, Howard S, Sultan I: Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1988-2005: an analysis of 21 734 cases. *Leuk Lymphoma*;51:2198-2207.
 135. Ali A, Sayed H, Farrag A, El-Sayed M: Risk-based combined-modality therapy of pediatric Hodgkin's lymphoma: a retrospective study. *Leuk Res*;34:1447-1452.
 136. Viani GA, Castilho MS, Novaes PE, Antonelli CG, Ferrigno R, Pellizzon CA, Fogaroli RC, Conte MA, Salvajoli JV: Chemotherapy followed by low dose radiotherapy in childhood Hodgkin's disease: retrospective analysis of results and prognostic factors. *Radiat Oncol* 2006;1:38.
 137. Ruffer JU, Ballova V, Glossmann J, Sieber M, Franklin J, Nogova L, Diehl V, Josting A: BEACOPP and COPP/ABVD as salvage treatment after primary extended field radiation therapy of early stage Hodgkins disease - results of the German Hodgkin Study Group. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1561-1567.
 138. Huang HQ, Jiang WQ, Wang W, Xu GC, Zhang L, He YJ, Sun XF, Zhou ZM, Liu DG, Xu RH, Lin TY, Teng XY, Liu MZ, Su YS, Li YH, Lin XB, Guan ZZ: [Clinical results of 295 patients with Hodgkin's disease treated by chemotherapy-predominant comprehensive modality]. *Ai Zheng* 2002;21:1345-1349.
 139. Liao Z, Ha CS, Fuller LM, Hagemeister FB, Cabanillas F, Tucker SL, Hess MA, Cox JD: Subdiaphragmatic stage I & II Hodgkin's disease: long-term follow-up and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1047-1056.
 140. Shankar AG, Ashley S, Radford M, Barrett A, Wright D, Pinkerton CR: Does histology influence outcome in childhood Hodgkin's disease? Results from the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1997;15:2622-2630.

141. Gocheva L, Koleva I: Long-term outcome of treatment for Hodgkin's disease: the University Hospital Sofia experience. *Klin Onkol*;23:34-42.
142. Smolewski P, Robak T, Krykowski E, Blasinska-Morawiec M, Niewiadomska H, Pluzanska A, Chmielowska E, Zambrano O: Prognostic factors in Hodgkin's disease: multivariate analysis of 327 patients from a single institution. *Clin Cancer Res* 2000;6:1150-1160.
143. Josting A, Rudolph C, Mapara M, Glossmann JP, Sieniawski M, Sieber M, Kirchner HH, Dörken B, Hossfeld DK, Kisro J, Metzner B, Berdel WE, Diehl V, Engert A: Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005;16:116-123.
144. Gobbi PG, Broglio C, Di Giulio G, Mantelli M, Anselmo P, Merli F, Zinzani PL, Rossi G, Callea V, Iannitto E, Paulli M, Garioni L, Ascari E: The clinical value of tumor burden at diagnosis in Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2004;101:1824-1834.

8 – Thesen

1. Kinder und Jugendliche mit einem Hodgkin Lymphom sollten nach den Protokollen der GPOH/EuroNet-PHL-Gruppe behandelt werden.
2. Kinder und Jugendliche mit einem Hodgkin Lymphom und Behandlung nach den Protokollen der GPOH/EuroNet-PHL-Gruppe haben eine sehr gute Prognose.
3. Es wurde erstmals an einem größeren Patientengut von Kindern und Jugendlichen (n=573) mit klassischem Hodgkin Lymphom die prognostische Bedeutung des Tumorzvolumens untersucht.
4. Die Patienten mit dem initial größten Tumorzvolumen haben ein schlechteres progressionsfreies Überleben und ein schlechteres Gesamtüberleben.
5. Der in den DAL/GPOH-Studien identifizierte Risikofaktor - B-Symptome - hat auch im untersuchten Patientenkollektiv eine prognostische Bedeutung.
6. Von den bekannten Risikofaktoren - BSR, Leukozytenzahl, Hämoglobingehalt, Tumorzvolumen, Alter und Geschlecht -, die in der Behandlung des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten als prognostische Faktoren identifiziert wurden, haben Leukozyten, Hämoglobingehalt und Tumorzvolumen auch in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv eine prognostische Bedeutung.
7. Zur Abschätzung des Rezidivrisikos und damit zur Individualisierung der Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit klassischem Hodgkin Lymphom sollte ein Risikoscore-System etabliert werden.
8. Mit dem Risikoscore aus den Faktoren Tumorzvolumen ≥ 400 ml und Hämoglobingehalt $< 10,5$ g/dl können Patienten (ohne Risikofaktoren) mit einer sehr guten Prognose identifiziert werden.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Bartels, geb. vom Ende
Vorname: Annekathrin
Geburtsdatum/-ort: 03.04.1981, Hamburg
Anschrift: Ludwig-Wucherer-Strasse 31, D- 06108 Halle/Saale
Familienstand: verheiratet

Schulbildung:

09/1987-07/1991 Grundschnle Klein-Flottbeker-Weg in Hamburg
09/1991-06/2000 Gymnasium Hochrad Hamburg Abschluss:
Allgemeine Hochschulreife

Auslandsaufenthalte:

09/1997-12/1997 Internat in England
09/2000-07/2001 Französischnstudium an der Sorbonne in Paris

Ausbildung:

10/2002-03/2003 Vorsemeester Medizin in Köln
06/2003-03/2004 Ausbildung zur Rettungssanitäterin

Hochschulbildung:

Seit 04/2003 Studium der Medizin an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
09/2005 Ärztliche Vorprüfung
11/2009 Approbation zur Ärztin

Famulaturen/Praktische Ausbildung:

08/2000 Pflegepraktikum Albertinenkrankenhaus, Hamburg
08/2001-09/2001 Pflegepraktikum Krankenhaus Rissen, Hamburg
03/2006 Famulatur Gynäkologie und Geburtshilfe,
Krankenhaus Martha-Maria Halle Dölau
07/2006 Famulatur internistische Notaufnahmle, Albertinen-
Krankenhaus in Hamburg
09/2006 Famulatur Pädiatrie, Krankenhaus St. Elisabeth
und St. Barbara in Halle

02-03/2007	Famulatur Anästhesie, Bezirkskrankenhaus St. Johann in Tirol
09/2007	Praxisfamulatur, Pädiatrie in Hamburg
1. Abschnitt Praktisches Jahr (18.8.-7.12.2008)	Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau
2. Abschnitt Praktisches Jahr (8.12.2008-29.03.2009)	Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Halle/Saale
3. Abschnitt Praktisches Jahr (30.03.-19.07.2009)	Klinik für Innere Medizin der BG Kliniken Bergmannstrost Halle/Saale

Dissertation:

9.10.2007	Annahme als Doktorandin im Fach Pädiatrie
-----------	---

Derzeitige Tätigkeit:

02/2010	Facharztweiterbildung Pädiatrie/Kinderkardiologie an der Universitätsklinik Halle/Saale
Seit 10/2011	Unterbrechung der Ausbildung wegen Mutterschutz und Elternzeit

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit meiner Angaben.

Halle, 20.10.2011

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderer Quelle stammenden Daten sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Hilfe von Beratungs- und Vermittlungsdiensten habe ich nicht in Anspruch genommen.

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich mich bisher noch keinem Promotionsverfahren oder Promotionsversuch unterzogen habe. Bisher wurde weder an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg noch an einer anderen Hochschule ein von mir gestellter Promotionsversuch abgelehnt. Ich versichere, dass ich das Zulassungsgesuch zum Promotionsverfahren erstmalig an die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg stelle.

Danksagung

Die vorliegende Dissertation habe ich an der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinderheilkunde der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg angefertigt. Für die Vermittlung und Förderung des interessanten Themas geht mein Dank an Professor Dr. med. D. Körholz. Ich möchte ihm in besonderem Maße dafür danken, dass er stets mit intensivem Einsatz und konstruktiven Anregungen sehr zur Fertigstellung der Arbeit beigetragen hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau OÄ Professor Dr. med. Ch. Mauz-Körholz für die umfangreiche Betreuung der Arbeit. Sie hat in zahlreichen Gesprächen mit wertvollen Anregungen, Unterstützungen und Ratschlägen sehr zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Herrn PD Dr. rer. nat. Andreas Wienke vom Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik danke ich für die statistische Beratung. Er hat mir bei der Erstellung der statistischen Bewertung der Ergebnisse der Arbeit mit viel Engagement geholfen.

Weiterhin danke ich der Dokumentationsassistentin der Hodgkin Studienzentrale Melanie Winkler, die mir geduldig bei der Elektronisierung der Daten geholfen hat.

Zudem danke ich meinen Eltern, die mir meine umfangreiche Ausbildung ermöglicht haben und mich immer unterstütz haben. Besonders dankbar bin ich meinem Ehemann Dr. Jan Hendrik Bartels, der mich sehr motiviert und liebevoll und geduldig unterstützt hat.