Aus der Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. V. Diehl

Die explorative Laparotomie beim Morbus Hodgkin

Vorteile für therapeutische Strategien ohne operative Diagnostik des Abdomens

Inaugural- Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Franz-Josef Grotenhermen
aus Robringhausen

Promoviert am 24. Juli 1996

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln im Jahre 1996
Druck und Verabeitung: Druckerei Kleikamp, Zülpicher Straße 205, 50937 Köln

Dekan:	Universitätsprofessor Dr. med. C. A. Baldamus
1. Berichterstatter:	Universitätsprofessor Dr. med. V. Diehl
2. Berichterstatter:	Universitätsprofessor Dr. med. J. Thiele

Erklärung:

Ich versichere hiermit, daß ich die vorliegende Doktorschrift ohne unerlaubte Hilfe angefertigt, das benutzte Schrifttum vollständig erwähnt habe und daß die Doktorschrift noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist.

Köln, den 21. April 1996 (Franz-Josef Grotenhermen)

Die in dieser Studie verwendeten Patientendaten wurden ohne meine Mitarbeit in verschiedenen Kliniken, die an der HD4-6-Studie der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG) teilnahmen, erhoben. Eine Liste der teilnehmenden Kliniken findet sich in den Anlagen der von der DHSG veröffentlichten Studienprotokolle. Die Daten wurden von Mitarbeitern der DHSG in Köln überprüft und in eine Datenbank übertragen.

Anonymisierte Auszüge der Datenbank wurden mir freundlicherweise für die hier vorgenommenen Berechnungen zur Verfügung gestellt.

Eine Überprüfung der Daten der Datenbank auf Plausibilität und die Korrektur anhand der Originaldaten erfolgte durch Herrn Dr. med. Markus Sieber und mich.

Die Daten wurden von mir ausgewertet.

Unveröffentlichte Unterlagen zu „Simulationsrechnungen zur Wahl einer Therapiestrategie für HD7“ wurden mir von Herrn Dipl. Math Dr. rer. medic. Dirk Hasenclever zur Verfügung gestellt.

Die Simulationsrechnungen und die Auswertung ihrer Ergebnisse wurden von mir vorgenommen.

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Volker Diehl danke ich für die Überlassung des Themas und die zügige abschließende Korrektur der Arbeit.

Herrn Ulrich Rüffer danke ich für die Unterstützung bei der Suche nach geeigneten Fragestellungen für meine Dissertation.

Den Mitarbeitern der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe Herrn Ulrich Rüffer, Herrn Dr. med. Markus Sieber, Herrn Jeremy Franklin (alle Universität Köln), Herrn Dipl. Math. Dr. rer. medic. Dirk Hasenclever und Frau Dr. rer. nat. Oana Brosteanu (beide Universität Leipzig) danke ich für Ihre freundliche Unterstützung und wertvolle Anregungen. Den Sekretärinnen des Hodgkin-Studiensekretariats danke ich ebenfalls für ihre Kooperation.

Herrn Dipl. Math. Karl-Friedrich Lukat danke ich für die unkomplizierte Hilfe bei der Erstellung der Computerprogramme für die Simulationsrechnungen.

Herrn Dipl. Math. Dr. rer. medic. Dirk Hasenclever, Herrn Dr. med. Markus Sieber und Herrn Ulrich Rüffer danke ich herzlich für die sorgfältige Durchsicht der Arbeit und hilfreiche Verbesserungsvorschläge.

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 1

1.1 STADIENEINTEILUNG - HISTORISCHE PERSPEKTIVE 2
1.1.1 ERSTE STADIENEINTEILUNGEN 2
1.1.2 RYE-KLASSIFIKATION 3
1.1.3 ANN-ARBOR-KLASSIFIKATION 4
1.1.4 COTWOLDS-MODIFIKATION 4
1.2 STADIENEINTEILUNG 7
1.2.1 KLINISCHE STADIENEINTEILUNG 7
1.2.2 PATHOLOGISCHE STADIENEINTEILUNG 7
1.3 THERAPIE 8
1.3.1 INITIALBEHANDLUNG 8
1.3.2 REZIDIVTHERAPIE 10
1.4 KOMPLIKATIONEN UND TOXIZITÄT 11
1.4 FRAGESTELLUNGEN 13

2 METHODIK I - ANALYSE DER HD4-6-PATIENTEN 14

2.1 PATIENTEN 14
2.2 DATENERFASSUNG UND DATENTRANSFORMATION 16
2.3 STATISTIK 18

3 METHODIK II - VERGLEICH VON THERAPIESTRATEGIEN 20

3.1 VORÜBERLEGUNGEN 20
3.2 PRÄZISIERUNG DER FRAGESTELLUNG 23
3.3 METHODISCHES VORGEHEN 24
3.3.1 DATENERHEBUNG 24
3.3.2 MODELLGLEICHUNGEN 28
3.3.3 STATISTIK 31

4 ERGEBNISSE I 33

4.1 PROGNOSTISCHE PARAMETER FÜR OKKULTEN ABDOMINELLEN BEFALL 33
4.2 ASSOZIATIONEN PROGNOSTISCH RELEVANTER VARIABLEN 39
4.3 WAHRSCHEINLICHKEIT ABDOMINELLEN BEFALLS 40
4.3.1 NIEDRIGRISIKOGRUPPEN 41
4.3.2 HOCHRISIKOGRUPPEN 44
4.4 BEFALLSMUSTER 47
4.5 NEBENWIRKUNGEN DER LAPAROTOMIE 52

5 ERGEBNISSE II 53

5.1 ABSCHÄTZUNG DER PARAMETERAUSPRÄGUNGEN 53
5.1.1 LAPAROTOMIEBEDINGTE LETALITÄT 53
5.1.2 LAPAROTOMIEBEDINGTE THERAPIERELEVANTE HÖHEREINSTUFUNG 54
5.1.3 FFTF BEI LAPAROTOMIENEGATIVITÄT NACH STRAHLENTHERAPIE 55
5.1.4 FFTF BEI LAPAROTOMIEPOSITIVITÄT NACH STRAHLENTHERAPIE 56
5.1.5 FFTF BEI LAPAROTOMIENEGATIVITÄT NACH CHEMOTHERAPIE 57
5.1.6 FFTF BEI LAPAROTOMIEPOSITIVITÄT NACH CHEMOTHERAPIE 59
5.1.7 FFTF BEI LAPAROTOMIENEGATIVITÄT NACH KOMBINATIONSBEHANDLUNG 61
5.1.8 FFTF BEI LAPAROTOMIEPOSITIVITÄT NACH KOMBINATIONSBEHANDLUNG 62
5.1.9 HEILUNGSRATE MITTELS SALVAGETHERAPIE NACH STRAHLENTHERAPIEREZIDIV 62
5.1.10 HEILUNGSRATE MITTELS SALVAGETHERAPIE NACH CHEMOTHERAPIEREZIDIV 63
5.1.11 HEILUNGSRATE MITTELS SALVAGETHERAPIE NACH REZIDIV BEI KOMBINATIONSBEHANDLUNG 65
5.1.12 ZUSAMMENFASSUNG DER PARAMETERABSCHÄTZUNGEN 66
5.2 SIMULATIONSRECHNUNGEN 67
5.2.1 KRANKHEITSFREIES ÜBERLEBEN DURCH DIE ERSTBEHANDLUNG 67
5.2.2 KUMULATIVE HEILUNGSRATEN DURCH DIE ERSTBEHANDLUNG UND REZIDIVTHERAPIEN 68
5.2.3 DIFFERENZEN DER KUMULATIVEN HEILUNGSRATEN 70
5.2.4 ANALYSE DER KOMBINATIONSBEHANDLUNG (CMT) 73
5.2.5 BELASTUNG DER PATIENTEN 75

6 DISKUSSION 77

6.1 DIAGNOSTIK IN LIMITIERTEN STADIEN 77
6.1.1 ANMERKUNGEN ZUR METHODIK 77
6.1.2 PROGNOSTISCHE FAKTOREN 78
6.2 BEHANDLUNG LIMITIERTER STADIEN 90
6.2.1 ANMERKUNGEN ZUR METHODIK 90
6.2.2 SIMULATIONSRECHNUNGEN 96
6.2.3 DIE ROLLE DER DIAGNOSTISCHEN LAPAROTOMIE 97
6.2.4 STRAHLENTHERAPIE VERSUS CHEMOTHERAPIE 99
6.2.5 STRAHLENTHERAPIE VERSUS KOMBINIERTE STRAHLEN-/CHEMOTHERAPIE 101
6.2.6 SPÄTKOMPLIKATIONEN 104
6.3 AUSBLICK 107

7 ZUSAMMENFASSUNG 110

8 LITERATURVERZEICHNIS 115

9 VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN 135

10 ANHANG 136

10.1 COMPUTERPROGRAMM FÜR DIE SIMULATIONSRECHNUNGEN 136
10.2 TABELLEN 139
10.3 LEBENSLAUF 154

Abkürzungsverzeichnis

I. Abkürzungen für Therapieergebnisse bzw. Krankheitsstatus

CCR	Continuous complete remission
CR	Complete remission
DFS	Disease free survival
EVS	Event free survival
FF2F	Freedom from second failure
FF2R	Freedom from second relapse
FFFR	Freedom from first relapse
FFP	Freedom from progression bzw. freedom from progressive disease
FFR	Freedom from relapse
FFS	Failure free survival
FFTF	Freedom from treatment failure
FFTF10	10jähriges FFTF
FTM	Freedom from tumor mortality
NED	No evidence of disease
OS	Overall survival
OC	Outcome
PFS	Progression free survival
PR	Partial remission
RFS	Relapse free survival bzw. Recurrence free survival
S	Survival (Anm.: In den Tabellen im Anhang grundsätzlich „Gesamtüberleben (=OS)“)

II. Abkürzungen für Studiengruppen bzw. Krankenhäuser

ACC	University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, USA
BC	British Columbia Cancer Agency und University of British Columbia, Vancouver, Kanada
BNLI	British National Lymphoma Investigation, Großbritannien
CALGB	Cancer and Leukemia Group B, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, USA
CHNMC	City of Hope National Medical Center, Duarte, USA
CLG	United Kingdom Central Lymphoma Group, UK
DHSG	Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe
DNSG	Danish National Study Group
DUMC	Duke University Medical Center, Durham, USA
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma
FB	Fondation Bergonié, Bordeaux, Frankreich
Finsen	Finsen Institute, Copenhagen, Dänemark
GATLA	Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda, Argentinien
GB	Großbritannien
GPMC	Groupe Pierre-et-Marie-Curie, Frankreich
IDHD	International Database on Hodgkin’s Disease
ILSG	Italian Lymphoma Study Group
Intergroup	ECOG, CALGB und SWOG, USA
JCRT	Joint Center for Radiation Therapy, Harvard Medical School, Boston, USA
Ljubljana	Institute of Oncology, Ljubljana, Slowenien
Manchester	Christie Hospital & Holdt Radium Institute, Manchester, Großbritannien
Minnesota	University of Minnesota Health Science Center, Minneapolis, USA
MIR	Malinckrodt Institute of Radiology, St. Louis, USA
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA
NCI	National Cancer Institute, Bethesda, USA
NCIC	National Cancer Institute of Canada, Kanada

NMC	Nebraska Medical Center, Omaha, USA
NLSG	Nebraska Lymphoma Study Group, USA
Pavia	Universita di Pavia, Italien
PMCI	Peter MacCallum Cancer Institute
PMH	Princess Margret Hospital, Toronto, Kanada
RMC	Rochester Medical Center, Rochester, New York, USA
RMH	Royal Marsden Hospital, London, Großbritannien
SBH	St. Bartholomew's Hospital, London, Großbritannien
SEG	Southeastern Cancer Study Group, USA
Stanford	Stanford University Medical Center, USA
SWOG	Southwest Oncology Group, USA
UNMC	University of Nebraska Medical Center, Omaha, USA
Yale	Yale University, New Haven, USA

III. Abkürzungen für Therapieregime

a) Strahlentherapie

EF	Bestrahlung im Extended-field-Modus
FTBI	Fraktionierte Ganzkörperbestrahlung
Gy	Gray (1 Gy = 100 Rad)
IF	Bestrahlung im Involved-field-Modus
M	Bestrahlung des Mantelfeldes
PA	Bestrahlung des Paraaortalfeldes
RT	Strahlentherapie
STNI	Subtotale Bestrahlung der Lymphknoten
TBI	Ganzkörperbestrahlung
TLI	Totale Bestrahlung der Lymphknoten (= TNI)
TNI	Totale Bestrahlung der Lymphknoten (= TLI)
Y	Bestrahlung des invertierten Y-Feldes

b) Chemotherapie

ABOD	Doxorubicin, Bleomycin, Vincristin, Dacarbazin
ABV	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin
ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, DTIC
ADM	= MABOP (Mechlorethamin, Doxorubicin, Bleomycin, Vincristin, Prednison)
BCNU	Carmustin (Bischloronitrosourea)
BCVPP	Carmustin, Cyclophosphamid, Vinblastin, Prednison, Procarbazin
BEACOPP	Cyclophosphamid, Adriamycin, Etoposid, Procarbazin, Prednison, Vincristin, Bleomycin
BEAM	Carmustin, Etoposid, Cytarabin (=Ara-C), Melphalan
BEAC	Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Cyclophosphamid
CAD	Lomustin, Melphalan, Vindesin
CAPE/PALE	Cyclophosphamid, Adriamycin, Prednisolon, Etoposid / Prednisolon, Adriamycin, Lomustin, Etoposid
CAPS	Carmustin, Doxorubicin, Bleomycin, Streptomycin
CBV	Cyclophosphamid, Etoposid, Carmustin
CBV±P	Cyclophosphamid, Etoposid, Carmustin ± Cisplatin
CEVD	Lomustin, Etoposid, Vindesin, Dexamethason
ChlVPP	Chlorambucil, Vincristin, Procarbazin, Prednison
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
CME	Cyclophosphamid, Methotrexat, Etoposid
CVPP	Cyclophosphamid, Vinblastin, Procarbazin, Prednison
Dexa-BEAM	Dexamethason, BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
EBVP	Epirubicin, Bleomycin, Vinblastin, Prednison

EVAP	Etoposid, Vinblastin, Adriamycin, Predinsolon
LOPP	Chlorambucil, Vincristin, Procarbazin, Prednison
MABOP	Mechlorethamin, Doxorubicin, Bleomycin, Vincristin, Prednison
Mini-Beam	Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
MOP-BAP	Mechlorethamin, Vincristin, Prednison, Bleomycin, Doxorubicin, Procarbazin
MOPLACE	Cyclophosphamid, Etoposid, Prednison, Methotrexat, Leucovorin, Cytarabin, Vincristin
MOPP	Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin, Prednison
MOPP-Bleo	Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin, Prednison, Bleomycin
MVPP	Mechlorethamin, Vinblastin, Procarbazin, Prednison
PABlOE	Doxorubicin, Vincristin, Bleomycin, Etoposid, Prednisolon
Stanford V	Doxorubicin, Vinblastin, Mechlorethamin, Vincristin, Bleomycin, Etoposid, Prednison
TBV	Thiotepa, Bleomycin, Vinblastin
VAPEC-B	Vincristin, Doxorubicin, Prednisolon, Etoposid, Cyclophosphamid, Bleomycin

c) Salvagetherapie

ABMT	autologe Knochenmarkstransplantation
HDC	hochdosierte Chemotherapie
HSCT	hämatopoetische Stammzelltransplantation (ABMT bzw. PBSC)
PBSC	Transplantation peripherer hämatopoetischer Stammzellen

IV. Diverse Abkürzungen

Abb.	Abbildung(en)
AP	Alkalische Phosphatase
BSG	Erythrozytensedimentationsrate, „Blutsenkungsgeschwindigkeit“
Bulk	Konglomerattumor; Tumormasse je nach Definition > 5 cm bis > 10 cm
CS	klinisches Stadium
E-Befall	extranodaler Befall
EZ	epitheloidzellige Histologie
HD	Morbus Hodgkin („Hodgkin’s disease“)
Histo	histologischer Befund
KI	Konfidenzintervall
LD	lymphozytenarme Histologie
LP	lymphozytenreiche Histologie
MC	gemischtzellige Histologie
Med.	Mediastinalbefall bzw. Medistinal-
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom(e)
NS	nodulär-sklerosierende Histologie
OR	Chancenverhältnis („Odds ratio“)
p	p - Wert, Irrtumswahrscheinlichkeit
Prog.	Progreß
PS	pathologisches Stadium
Rez.	Rezidiv(e)
Sym.	Symptom(e)
Tab.	Tabelle(n)

Verwendung des Plurals bei Personenbezeichnungen

Alle Personenbezeichnungen in dieser Arbeit beziehen sich gleichermaßen auf Männer und Frauen. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde darauf verzichtet, in jedem Fall beide Geschlechter zu benennen. Ausnahmen sind entsprechend kenntlich gemacht (z. B. männliche Patienten).

1 Einleitung

Komplette Remission und Heilung ist heute das Ziel der Behandlung von Patienten aller Stadien des Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose). Dies setzt die sorgfältige Wahl des adäquaten Therapieregimes voraus. In den letzten 30 Jahren konnte das Therapieergebnis dank effektiver Strahlentherapie und hochwirksamer Chemotherapiekombinationen erheblich verbessert werden. 70-75% aller neu diagnostizierten erwachsenen Morbus-Hodgkin-Patienten können heute mit einer normalen Lebensspanne rechnen [311, 171, 63]. Langzeitige Überlebensraten für limitierte Stadien liegen nahe bei 90% [56].

Die Wahl des Therapieregimes ist stadienabhängig. Während ein Morbus Hodgkin des Erwachsenen mit alleinigem Befall von Lymphknoten oberhalb des Zwerchfells ohne Risikofaktoren erfolgreich durch eine Strahlentherapie behandelt werden kann, erfordern fortgeschrittenere Stadien als wichtigste Behandlungskomponente eine Chemotherapie [292, 70].

Zur Klärung der anatomischen Ausbreitung der Erkrankung, insbesondere zur Aufdeckung eines okkulten abdominellen Befalls wurde seit Ende der sechziger Jahre bei Patienten, die klinisch dem Stadium I bzw. II nach Ann Arbor - meistens nodaler und supradiaphragmaler Befall - zuzuordnen waren, eine explorative Laparotomie mit Splenektomie und multipler Lymphknoten- und Leberbiopsie durchgeführt. In vielen Zentren wurden sogar alle Patienten, auch die höherer Stadien, routinemäßig laparotomiert, ein Vorgehen, das heute allgemein abgelehnt wird.

Aber auch für frühe supradiaphragmale Stadien wird die diagnostische Laparotomie aus mehreren Gründen zunehmend in Frage gestellt [137, 117, 104, 10, 14, 43, 238, 245, 102, 153, 188, 158, 149, 167].

Der Vorteil eines stadiengerechten differenzierten Therapieregime mit geringerer Rezidivquote, der mit einer optimierten pathologischen Stadienzuordnung erzielt wird, ist gegen die Toxizität einer bei einer Höhereinstufung erforderlichen Chemotherapie und operationsbedingte Nachteile aufzurechnen. Auch verbesserte nichtinvasive Diagnoseverfahren, prognostische Parameter, die ohne genaue Kenntnis der anatomischen Ausbreitung die Wahl der therapeutischen Strategie erleichtern können, und verbesserte Raten für eine anhaltende komplette Zweitremission nach einem Primärrezidiv sind zu berücksichtigen.

Als Alternative zur bisherigen Strategie einer angepaßten stadiengerechten Therapie auf der Grundlage einer pathologischen Stadieneinteilung kommen für Patienten in frühen bzw. limitierten klinischen Stadien grundsätzlich drei Strategien in Frage:

1. Klinische Stadieneinteilung und Strahlentherapie,

2. Klinische Stadieneinteilung und Chemotherapie sowie

3. Klinische Stadieneinteilung und eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie,

jeweils unter Inkaufnahme einer ca. 20-30%igen Quote okkulten subdiaphragmalen Befalls [193, 187, 277]. Möglicherweise erweist sich auch eine Modifikation des bisheri-

gen Vorgehens als sinnvoll, bei dem nur noch näher zu definierende Risikogruppen einer explorativen Laparotomie unterworfen werden. In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, daß die Wahrscheinlichkeit eines subdiaphragmalen Befalls mit der Ausprägung verschiedener Parameter assoziiert war [158, 8, 187, 284, 208].

Eine adäquate Abwägung der möglichen Strategien zur Behandlung der klinischen Stadien I und II ohne Risikofaktoren erfordert eine möglichst genaue quantitative Abschätzung aller relevanten Faktoren, die das Therapieergebnis kurz- und langfristig beeinflussen können. Der Verzicht auf eine diagnostische Laparotomie mit routinemäßiger Behandlung der Stadien CS I und CS II ohne Risikofaktoren mittels Radiotherapie bzw. Chemotherapie würde Patienten aller Stadien einschließen, so daß zur Abschätzung der genannten Therapiestrategien eine Beurteilung der Behandlungsregime für alle Stadien und ihrer jeweiligen möglichen Akut- und Langzeitkomplikationen notwendig ist.

1.1 Stadieneinteilung - Historische Perspektive

1.1.1 Erste Stadieneinteilungen

Die erste Stadieneinteilung von Reed (1902) stammt aus einer Zeit als noch keine adäquate Therapie zur Verfügung stand und nur sehr geringe Kenntnisse über Risikofaktoren vorlagen (Reed 1902, zit. n. [188]). Sie differenzierte zwei Stadien, einerseits lokalisierten und andererseits disseminierten bzw. fortgeschrittenen Befall und legte die Basis zu anatomisch orientierten Klassifikationsschemata. Unbehandelt lag die 5-Jahres-Überlebensrate des Morbus Hodgkin bei etwa 5% (Craft 1940, zit n. [70]). Operative und medikamentöse (Jod, Arsen, Sera) Behandlungsversuche hatten keinen Effekt auf den natürlichen, im allgemeinen infausten Verlauf der Erkrankung [188].

Schon bald nach Entdeckung der Röntgenstrahlen wurde die Strahlensensibilität der Hodgkin-Lymphome festgestellt (Pusey 1902, zit. n. [70]). Die therapeutischen Möglichkeiten waren allerdings apparatebedingt - geringe Eindringtiefe und ausgeprägte Hautschäden - beschränkt. Die Anfangsschwierigkeiten wurden in den folgenden Jahrzehnten vor allem von Gilbert (Gilbert 1939, zit. n. [70]). Peters und Middelmiss [211] und Easson und Russel [72] überwunden, die die Grundsteine für die moderne Strahlentherapie des Morbus Hodgkin legten. Gilbert hatte erkannt, daß bei Applizierung der maximal tolerierbaren Strahlendosis auf alle betroffenen Tumorherde eine Heilung möglich war. Schließlich wurden auch die benachbarten Lymphknotenregionen mitbestrahlt [210]. In den fünfziger Jahren wurde so von einigen Autoren ein krankheitsfreies 5jähriges Überleben von 30-40% für ausgewählte lokalisierte Fälle erzielt [211, 72]. Die große Mehrheit der Patienten, auch solche mit lokalisiertem Befall, erhielt bis Anfang der sechziger Jahre allerdings überhaupt keine Behandlung [188].

Peters schlug in den fünfziger Jahren eine Einteilung in drei Stadien vor: zwei radiotherapeutisch heilbare lokalisierte Stadien (Stadium I mit einer betroffenen Lymphknotenregion mit oder ohne Allgemeinsymptome, Stadium II mit 2 oder 3 benachbarten befallenen Lymphknotenregionen) und ein nicht heilbares Stadium III mit 2 oder mehr

entfernt voneinander befallenen Regionen [212]. Sie erkannte die prognostische Bedeutung der Allgemeinsymptomatik, denn sämtliche geheilte Patienten wiesen nach retrospektiver Analyse der im Princess Margret Hospital (Toronto, Kanada) behandelten Fälle keine Symptome auf [212]. Die diagnostische Prozedur, die eine korrekte Zuordnung zu den entsprechenden Stadien gewährleisten sollte, bestand aus der körperlichen Untersuchung und radiologischen Verfahren (Röntgenthorax, intravenöses Pyelogramm und Venogramm der V. cava inferior).

Weitere Fortschritte basierten vor allem auf den Arbeiten von Kaplan in den USA und Smithers in Großbritannien [143, 261]. Ihre Forschung trug zum besseren Verständnis der Ausbreitung der Erkrankung und zur Entwicklung aggressiverer und erfolgreicherer Therapiekonzepte bei. Technologische Verbesserungen ermöglichten eine hochdosierte großflächige Bestrahlung. Kaplan konnte zeigen, daß in Regionen, die mit 40-44 Gy bestrahlt worden waren, die Rezidivquote unter 5% lag. Verschiedene Bestrahlungsfelder (Mantelfeld, invertiertes Y-Feld, Paraaortalfeld u. a.) zur kurativen Anwendung bei gleichzeitiger Minimierung lokaler Komplikationen wurden entwickelt. Kaplan et al. erzielten so für lokalisierte Stadien ein 5jähriges krankheitsfreies Überleben von 70% [143, 236].

1.1.2 Rye-Klassifikation

Auf der Grundlage dieser Informationen wurden 1965 auf der Konferenz in Rye neue Standards für die Stadieneinteilung, die Prozedur zur Stadieneinteilung (Staging) und Behandlungsziele festgelegt. Es wurden vier Stadien unterschieden, Stadium I mit Befall einer Lymphknotenregion oder einer extralymphatischen Region, Stadium II mit Befall von Lymphknoten-Regionen und/oder lokalisierten extralymphatischen Herden auf einer Seite des Diaphragmas, Stadium III mit Befall von Lymphknoten und/oder Milz und/oder extralymphatischen Herden auf beiden Seiten des Diaphragmas, Stadium IV mit disseminiertem Befall unter Einschluß weiterer Organe (Lunge, Leber oder Knochenmark etc.). Eine Subklassifikation in Abhängigkeit vom Vorhandensein allgemeiner Krankheitssymptome und eine Differenzierung in ein klinisches (CS = clinical stage) bzw. pathologisches Stadium (PS = pathological stage) wurde eingeführt. Die Untersuchungen zur Stadieneinteilung umfaßten eine Lymphangiographie, die insbesondere die Beurteilung retroperitonealen Befalls verbesserte [150, 156], und ggf. eine Laparotomie und Splenektomie zur exakten Beurteilung der infradiaphragmalen Krankheitsausbreitung. Therapeutisches Ziel war die Heilung in den Stadien I, II und III mittels großflächiger Strahlentherapie.

Zwei wesentliche Erkenntnisse führten zur Einberufung einer weiteren Konsensuskonferenz in Ann Arbor bereits fünf Jahre nach Rye. Zum einen ließ sich auf der Basis empirischer Daten die prognostische Bedeutung einer extralymphatischen Beteiligung angemessener eingeschätzten [198], zum anderen wurde durch die Einführung einer aggressiven chemotherapeutischen Kombinationstherapie zunächst nach dem MOMP, dann nach dem MOPP-Schema im Jahre 1964 durch DeVita et al. [68, 70] auch fortge-

schrittene Stadien heilbar. Die Medikamente des MOPP-Schemas (Mustargen, Vincristin, Procarbazin und Prednison) wurden über 6 Zyklen zu 14 Tagen mit 14tägiger Pause verabreicht. Die Kombinationstherapie stellte eine wesentliche Verbesserung bisheriger chemotherapeutischer Bemühungen dar, die mit einem oder zwei Präparaten (Mustargen, Vincristin, Methotrexat etc.) und überwiegend über kürzere Zeiträume durchgeführt worden waren [70]. Auch rezidivprophylaktische Langzeittherapien, wie in der H1-Studie der EORTC mit zweijähriger wöchentlicher Injektion von Vinblastin nach Remission, wurden erprobt [284]. Eine retrospektive Analyse der ersten 159 nach dem MOPP-Schema behandelten Patienten zeigte ein 5jähriges krankheitsfreies Überleben der Patienten mit kompletter Erstremission von 70% [172]. Patienten, bei denen keine komplette Remission erzielt werden konnte, hatten dagegen eine sehr schlechte Prognose. Dies unterstrich die Bedeutung einer initialen kompletten Remission - zumindest für die Chemotherapie.

1.1.3 Ann-Arbor-Klassifikation

In Ann Arbor wurde die Rye-Klassifikation modifiziert [41]. Der Zusatz „E“ charakterisierte zukünftig einen extranodalen Befall. Ein Milzbefall wurde mit dem Suffix „S“ bezeichnet. Das Stadium IV umfaßte einen disseminierten Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall. Die Bedeutung von B-Symptomen wurde unterstrichen. Durch den Zusatz „B“ wurden alle Patienten bezeichnet, die mindestens eines der folgenden Symptome aufwiesen: nicht anderweitig erklärliches Fieber von mehr als 38°C, Nachtschweiß oder unerklärlicher Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts in den vergangenen 6 Monaten.

Die Arbeitsgruppe aus Stanford um Kaplan und Glatstein [97] stellte ihre Erfahrungen mit der diagnostischen Laparotomie vor. Ihre überzeugende Argumentation, daß nur umfangreiche histologische Aufarbeitung eine suffiziente Stadieneinteilung ermögliche, führte zur Einführung einer ausgedehnten explorativen Laparotomie mit multipler Lymphknotenextirpation, Splenektomie und Leberbiopsie in die diagnostische Routine. Weitere neuere diagnostische Verfahren waren die Tomographie zur Entdeckung mediastinaler und hilärer Adenopathien, verschiedene Blutanalysen und fakultative szintigraphische Untersuchungen. Primäres therapeutisches Ziel war erstmals die Heilung aller Patienten durch Strahlentherapie, Chemotherapie oder deren Kombination.

1.1.4 Cotwolds-Modifikation

1989 wurde in Cotwolds die Ann Arbor-Klassifikation modifiziert [164]. Der Zusatz „X“ klassifizierte zukünftig Konglomerattumoren („Bulky disease“) mit einem maximalen Durchmesser von mehr als 10 cm. Er trug der klinischen Erfahrung Rechnung, daß eine kombinierte Behandlung aus Strahlentherapie und Chemotherapie die Prognose beim Vorliegen von Konglomerattumoren erheblich verbesserte. Das Stadium III wurde unterteilt (III_1 bzw. III_2). Die prognostische Bedeutung eines massiven Milzbefalls (≥ 5

Knoten) wurde berücksichtigt. Zudem wurde eine neue Kategorie für die Therapieantwort eingeführt. Eine unsichere vollständige Remission („unconfirmed/uncertain complete remission“) mit dem Zusatz „U“ (CR_U) sollte zukünftig den Unsicherheiten bei radiologischer Persistenz fraglich pathologischer Veränderungen gerecht werden (Tab. 1).

Diese klassische Einteilung wird heute oft abgewandelt. So wird oft bereits ein Konglomerat- oder Mediastinaltumor von mehr als 5 cm im maximalen Durchmesser als Bulky disease betrachtet (vgl. HD7-9 der DHSG, [167]). Differenzen bestehen auch bei der Definition des extranodalen Befalls (Zusatz „E“) in Abgrenzung zum disseminierten Befall [155].

Tabelle 1: Cotwolds Stadieneinteilung

Klassifikation	Beschreibung
Stadium I	Befall einer Lymphknotenregion oder einer extranodalen Struktur.
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen und/oder lokalisierte extranodale Herde auf einer Seite des Zwerchfells. (Das Mediastinum wird als einseitig, während hilare Lymphknoten als beidseitig angesehen werden.) Die Anzahl betroffener Regionen soll mit einem Suffix bezeichnet werden (z. B. II_3).
Stadium III	Befall von Lymphknotenregionen oder extranodaler Strukturen auf beiden Seiten des Zwerchfells.
III_1	Subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam.
III_2	Subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam.
Stadium IV	Disseminierter Befall einer oder mehrerer extranodaler Strukturen, der über einen als „E“ klassifizierten Befall hinausgeht.
Suffixe, die ggf. jedem Stadium beigefügt werden:	
A	Keine Allgemeinsymptome (z. B. II_A).
B	Fieber (Temperatur > 38°C), Nachtschweiß (Wechsel der Nachtwäsche), Gewichtsverlust (> 10% des Körpergewichts innerhalb der vergangenen sechs Monate) (z. B. III_B).
X	Bulky disease (Mediastinaltumor ≥ ein Drittel des Thoraxquerdurchmessers oder Lymphom bzw. Konglomerattumor > 10 cm im größten Durchmesser) (z. B. II_{BX}).
E	Beteiligung einer extranodalen Struktur in Kontinuität oder mit engem anatomischen Bezug zu einem beteiligten Lymphknoten (z. B. (I_E).
CS	Klinisches Stadium (z. B. CSII).
PS	Pathologisches Stadium (z. B. PSIV).

Die Grenze zwischen radiologischem und chemotherapeutischem Ansatz innerhalb der verschiedenen Stadien verschob sich im Verlauf der letzten Jahrzehnte. Zu Beginn der Ära erfolgreicher Chemotherapie beschränkte sich diese weitgehend auf die Stadien IIIB und IV [68]. Die diagnostische Laparotomie war daher auch bei bekanntem intraabdominellem Befall weit verbreitet. Ein Blick auf die Tabelle 2 auf der Basis von Daten der IDHD (International Database on Hodgkin's Disease) zeigt, daß in den 70er Jahren selbst im klinischen Stadium III mehr als 50% der Patienten laparotomiert worden waren. Nicht selten erfolgten Relaparotomien zur Erfolgskontrolle [80, 81, 152, 16].

Vor allem in den Jahren 1980 bis 1984 veränderte sich das Behandlungskonzept zugunsten der Chemotherapie [291]. Heute werden nur noch die Stadien I und II ohne Risikofaktoren rein strahlentherapeutisch behandelt. Daher stellt sich nur noch für diese frühen klinischen Stadien das Problem eines therapierelevanten okkulten abdominellen Befalls und die Frage nach Klärung mittels Laparotomie.

Tabelle 2: Laparotomie-Häufigkeit in Abhängigkeit von Dekade und Stadium (modifiziert nach Tabellen III 3-6 aus: [120])

IDHD (1970-1987)	Relativer Anteil der Patienten mit Laparotomie und Splenektomie	
	1970-1979	1980-1987
CS I (n=2726)	57,4%	39,4%
CS II (n=5558)	62,7%	40,0%
CS III (n=3101)	52,8%	21,9%
CS IV (n=1808)	24,6%	8,1%

Die Geschichte der Stadieneinteilung unterstreicht die zunehmende Bedeutung von Risikofaktoren (B-Symptome, BSG etc.), die über rein anatomische Aspekte hinausreichen. Die Kenntnis der genauen anatomischen Ausbreitung der Erkrankung verliert dagegen unter rein therapeutischen Gesichtspunkten zunehmend an Bedeutung [263]. Proctor et al. (1993) schlugen die Einführung eines Index vor, der Patientenalter, Lymphozytenzahl und Hämoglobinkonzentration einbezieht [220]. Gobbi et al. (1988) entwickelten eine Gleichung zur Vorhersage des Therapieergebnisses unter Einbeziehung von Stadium, Histologie, BSG, Serum Albumin, Alter und Geschlecht [100]. Es wurde auch der Versuch unternommen, Hochrisikogruppen zu definieren, die frühzeitig einer hochdosierten myeloablativen Chemotherapie mit anschließender hämatopoetischen Stammzelltransplantation zugeführt werden sollten [194]. Die Reproduzierbarkeit solcher retrospektiv entwickelter Indizes ist allerdings oft schlecht [11]. Auf der anderen Seite ist etwa die rein anatomische Unterteilung des Stadium III (III_1 und III_2) unter therapeutischen Gesichtspunkten heute vernachlässigbar, da beide Subkollektive zumeist eine vergleichbare Prognose aufweisen und meistens gleich therapiert werden.

1.2 Stadieneinteilung

Einteilung in Krankheitststadien bedeutet schematische Gruppierung individueller Krankheitszustände entsprechend relevant erachteter Faktoren (Demographie, Symptome, Anatomie, Histologie, Labor). Die Realität wird auf wenige, möglichst quantitativ erfaßbare Daten reduziert.

Eine allzu grobe Klassifikation führt zu heterogenen Patientensubkollektiven, während eine differenzierte Klassifikation, die mehrere unabhängige Faktoren berücksichtigt, zwar die Homogenität der Kollektive verbessert, die Kollektivgröße jedoch verkleinert, so daß eventuelle Unterschiede verglichener Therapiestrategien schwerer nachweisbar sind. Zudem wird es immer Sonderfälle geben, die sich einer einfachen Stadieneinteilung entziehen wie z. B. Patienten mit schweren Begleiterkrankungen, die in kontrollierte Studien oft nicht aufgenommen werden und damit eventuell zu Verzerrungen der Heilungsquoten und Schwierigkeiten bei der Vergleichbarkeit von Studien führen können.

1.2.1 Klinische Stadieneinteilung

Die Diagnose des klinischen Stadiums beinhaltet eine Anamnese zur Ermittlung der B-Symptome, der Dynamik des Lymphknotenwachstums, früherer Infektionen und Begleiterkrankungen, eine physikalische Untersuchung zur Beurteilung palpabler peripherer Lymphknoten, von Milz, Leber und abdominellen Resistenzen. Die Laboruntersuchung umfaßt u. a. ein vollständiges Blutbild, Elektrolyte, Erythrozytensedimentationsrate (BSG), LDH, AP, Elektrophorese, Leberstatus, Nierenstatus, Gerinnungsstatus.

Eine Röntgenuntersuchung des Thorax, eine Computertomographie des Thorax und des Abdomens und eine Knochmarksbiopsie stellen heute nach internationalen Standards obligate apparative Untersuchungen dar [164]. Daneben kommen Ultraschalluntersuchung des Abdomens, Skelettszintigraphie, Magnetresonanztomographie, Leberbiopsie und bipedale Lymphangiographie zur Anwendung.

Die Computertomographie ist vor allem bei der Thoraxuntersuchung von hohem diagnostischen Wert [127]. Bei der Untersuchung des Abdomens ist sie nicht in gleichem Maße erfolgreich. Sie kann zöliakale, portale, mediastinale und lienale Lymphknoten sichtbar machen, die bei der Lymphographie nur unzureichend zur Darstellung gelangen. Die Lymphographie ist der Computertomographie allerdings bei der Entdeckung paraaortaler Lymphknoten überlegen, weil die Diagnostik nicht nur auf vergrößerten Lymphknoten basiert, sondern auch auf veränderter Architektur wie etwa Füllungsdefekte, wodurch eine höhere Sensitivität erzielt wird [179].

1.2.2 Pathologische Stadieneinteilung

Die explorative Laparotomie mit Splenektomie ist die einzige zuverlässige Methode zur Ermittlung eines Milzbefalls, da bildgebende Verfahren nur unsichere Hinweise geben

können. In 20-30% der Fälle erfolgt aufgrund eines positiven pathologischen intraabdominellen Befundes eine therapierelevante Korrektur der klinischen Stadienzuordnung [277, 185, 70]. In mehr als 10% der Fälle ist mit einem unbekannten massiven Milzbefall zu rechnen [158].

Die routinemäßige Laparotomie war in den 60er und 70er Jahren durch Faktoren beeinflußt, die heute keine Rolle mehr spielen. So trug die genaue Evaluierung der Stadien zum besseren Verständnis der natürlichen Krankheitsausbreitung bei. Das Ansprechen auf unterschiedliche therapeutische Strategien in Abhängigkeit vom Befall konnte besser studiert werden. Zudem erhoffte man sich von der Splenektomie eine bessere Toleranz der Chemotherapie [253], was sich allerdings nicht bestätigte. Noch in der C-Studiengeneration von Stanford, die im Jahre 1980 startete, wurden günstige Subkollektive der Stadien IIIA und B routinemäßig laparotomiert, obwohl sich grundsätzlich eine Chemotherapie oder eine kombinierte Strahlenchemotherapie mit mindestens 6 Zyklen einer Kombinationschemotherapie anschloß [237].

Zu einer abnehmenden Bedeutung der diagnostischen Laparotomie trug insbesondere die Zunahme des Anteils der Patienten bei, die nachgewiesenermaßen von einer Chemotherapie besser profitierten als von einer Strahlentherapie, oder die einer Kombination aus Chemotherapie und Strahlentherapie zugeführt werden sollten [273].

1.3 Therapie

1.3.1 Initialbehandlung

Patienten, die am Morbus Hodgkin erkrankt sind, lassen sich hinsichtlich der adäquaten Behandlungsform in limitierte, intermediäre und fortgeschrittene Stadien einteilen. Limitierte Stadien entsprechen nach dem DHSG-Protokoll frühen Stadien (Stadium I und II) ohne näher zu definierende Risikofaktoren (vgl. Tab. 3). Die Definition für „fortgeschritten“, „intermediär“ und „limitiert“ unterliegt einem stetigen Wandel, der vor allem den Erfolg mit bisher verwendeten Behandlungsregime und prognostische Überlegungen reflektiert.

Tabelle 3 : Risikofaktoren für CS I und II

Risikofaktoren für CS I und II, die im laufenden DHSG-Protokoll eine kombinierte Chemo-/Strahlentherapie erfordern
● Großer Mediastinaltumor (≥ 1/3 des Thoraxdurchmessers in der p.a.-Aufnahme)
● Extranodaler Befall
● Massiver bzw. diffuser Milzbefall (≥ 5 Knoten)
● BSG ≥ 50 bzw. ≥ 30 mm/h bei B-Symptomen
● ≥ 3 befallene Lymphknotenregionen

Limitierte klinische Stadien werden heute im allgemeinen mit einer alleinigen Strahlentherapie behandelt, auch kombinierte Behandlungsformen von Strahlen- und Chemotherapie wurden erprobt, nur in wenigen Studien eine alleinige Chemotherapie vorgenommen [201, 91, 305, 173, 3, 209, 104, 7, 92, 18, 24, 63, 235, 32, 48, 109, 272, 82].

Die Stadien I und II weisen nach alleiniger Strahlentherapie deutliche Unterschiede im Ergebnis in Abhängigkeit von Risikofaktoren auf. Das Rezidiv-Risiko konnte hier durch eine zusätzliche Chemotherapie reduziert werden [287], so daß Hochrisikopatienten besser einem Behandlungsschema für intermediäre Stadien (Strahlentherapie und Chemotherapie) ggf. auch einer Behandlung für fortgeschrittene Stadien zugeordnet werden [167].

Patienten in den klinischen Stadien I und II mit mindestens einem Risikofaktor und Patienten im Stadium IIIA ohne Riskofaktor werden nach dem laufenden HD8-Protokoll der DHSG nach einem intermediären Therapiekonzept behandelt. Patienten im Stadium IIB mit einem der Risikofaktoren großer Medistinalbefall oder Extranodalbefall werden allerdings aufgrund des ungünstigen Verlaufs in der Vorläuferstudie nach dem Protokoll für fortgeschrittene Stadien behandelt (HD9).

Bei einem intermediären Behandlungsregime ist eine diagnostische Laparotomie nicht erforderlich, da ein okkulter abdomineller Befall im allgemeinen durch eine effektive Chemotherapie eliminiert wird [273].

Fortgeschrittene Stadien werden heute im allgemeinen mit 8 Zyklen einer Kombination von 4 bis 8 Chemotherapeutika behandelt, ggf. unter zusätzlicher Bestrahlung.

Das erste wirklich erfolgreiche polychemotherapeutische Behandlungskonzept nach dem MOPP-Schema wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen abgewandelt. Heute führen verschiedene Polychemotherapieregime bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien in 75-90% zu einer kompletten Remission [172, 21, 174, 302, 299, 227, 99, 110, 40, 53, 101, 61, 77, 264, 32]. Etwa ein Drittel dieser Patienten erleidet ein Rezidiv [176].

Für die Mehrheit der Patienten mit kompletter Remission ist keine weitere Therapie erforderlich. Patienten mit massivem Mediastinaltumor oder solche, bei denen eine umschriebene befallene Region weiterhin pathologisch erscheint, können mit einer Strahlentherapie auf die befallene Region behandelt werden [148]. Eine chirurgische Extirpation eines Konglomerattumors wird nur selten vorgenommen [228]. Da Rezidive überwiegend in initial befallenen Lokalisationen auftreten, wird auch eine initial adjuvante Strahlentherapie verwendet, zum Teil mit signifikant besseren Ergebnissen als bei reiner Chemotherapie, zum Teil ohne Verbesserung [190, 31, 309, 77]. In einer bisher unveröffentlichten Übersicht von randomisierten Studien durch Löffler et al. (1996) wurde in fortgeschrittenen Stadien für eine Kombinationsbehandlung nur ein geringer, nicht signifikanter Vorteil gegenüber modernen Adriamycin enthaltenden Chemotherapieregimen (> 6 Zyklen) ermittelt [169].

Aktuelle Diskussionen drehen sich um die Wahl der Medikamente und ihre Toxizität, die Frage des Vorteils alternierender Schemata, die notwendige Anzahl der Zyklen, die Dosierung innerhalb eines Zyklus (Dosisintensivierung), die Frage zusätzlicher IF-Strahlentherapie sowie die Bedeutung einer frühzeitigen hämatopoetischen Stammzelltransplantation für ausgewählte Hochrisikopatienten [93, 308, 155, 190, 221, 311, 194, 215, 241, 171, 225, 169].

1.3.2 Rezidivtherapie

Rezidivierende metastasierende bösartige Neubildungen des Menschen sind meistens nicht heilbar [171]. Der Morbus Hodgkin stellt eine Ausnahme dar.

Patienten mit Rezidiven nach Strahlentherapie weisen nach Behandlung mit MOPP, ABVD und ähnlichen Therapieschemata ausgezeichnete Raten für eine komplette Zweitremission auf, mit hohen Raten für ein langfristiges krankheitsfreies Überleben [69, 266]. Bei umschriebenem Rezidiv kann auch eine erneute Strahlentherapie versucht werden. Möglicherweise wurde im betroffenen Gebiet die Strahlentherapie nicht korrekt durchgeführt.

Im Gegensatz zur Rate erfolgreicher Zweitremissionen bei Rezidiven nach Strahlentherapie sind die Erfolge einer harten Salvage-Therapie nach Chemotherapierezidiv schlecht. Die Heilungsrate mit konventioneller Salvage-Therapie liegt nur bei etwa 20 % [176, 131].

Prognostisch ist vor allem die Dauer der Erstremission ausschlaggebend. Es lassen sich drei Subkollektive unterscheiden: Solche mit einer kompletten Remission von mindestens 12 Monaten, solche mit einer kompletten Remission von weniger als 12 Monaten und solche ohne initiale komplette Remission [298, 23, 292, 176].

Auch eine großflächige Strahlentherapie (TNI) wurde bei ausgewählten Patienten zur Erzielung einer zweiten Remission nach Chemotherapierezidiv versucht. Sie war erfolgreich mit dauerhafter Remission von etwa 50% bei Patienten mit langer Remissionsdauer und geringer Tumormasse in Lymphknoten, also bei jenen, die auch gut auf eine zweite Chemotherapie ansprechen [234, 86, 159, 203].

Eine hochdosierte Chemotherapie mit autologer Knochenmarkstransplantation bzw. Transplantation peripherer Stammzellen kann die Ergebnisse der Salvagetherapie möglicherweise verbessern. Etwa die Hälfte dieser Patienten erzielen eine komplette Zweitremission und 15-35% überleben auch langfristig [229, 84, 17, 94, 310, 46, 96]. Patienten, die nicht auf die Erstbehandlung reagierten, überleben allerdings trotz aggressiver Behandlung nur selten. Möglicherweise kann eine frühzeitige Intensivierung der Behandlung mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Patienten mit schlechtem oder fehlendem Ansprechen auf die Initialbehandlung das Therapieergebnis dieses Kollektivs verbessern (vgl. Tab. 4). Dem liegt die Überlegung zugrunde, daß nicht allein die Dosis mit dem Ansprechen auf die Behandlung assoziiert ist, da initial sensitive Tumoren eine Resistenz gegen eine subletale Chemotherapie entwickeln kön-

nen [50]. Dem könne nur mit einer Dosisintensivierung über die Zeit begegnet werden. Die Frage, ob Hochrisikogruppen gleich einer intensivierten Behandlung zugeführt werden sollten, ist umstritten, da sich bisher solche Patienten nicht sicher selektieren lassen bzw. in verschiedenen Studien unterschiedliche prognostische Parameter ermittelt wurden [194, 292, 278, 268, 216].

Tabelle 4: Rolle einer hochdosierten Chemotherapie (modifiziert nach [308])

	Rolle einer hochdosierten Chemotherapie	**bevorzugte Alternative**
Primärtherapie		
Frühe Stadien	keine	Strahlentherapie
Fortgeschrittene Stadien	möglich in Subkollektiven	Chemotherapie*
Massiver Mediastinaltumor	möglich in Subkollektiven	kombinierte Strahlen-/Chemotherapie*
Salvagetherapie		
Rezidiv nach Strahlentherapie	möglich in Subkollektiven	Chemotherapie*
Induktionsversagen nach Chemotherapie*	Therapie der Wahl	keine
Rezidiv nach Chemotherapie*		
lange initiale Remission	möglich	Chemotherapie*
kurze initiale Remission	Therapie der Wahl	keine
mehrere Rezidive	Therapie der Wahl	keine
Rezidiv nach hochdosierter Chemotherapie	möglich	keine

* konventionelle Chemotherapie

Es gibt bisher eine Veröffentlichung über eine randomisierte Studie, die konventionelle Salvage-Therapie mit intensiverter Therapie/ABMT vergleicht. In der BNLI-Studie wurde Mini-Beam mit BEAM und ABMT in einer Population von progressivem Morbus Hodgkin verglichen. Bald zeigte sich die Überlegenheit der ABMT-Gruppe mit signifikant besserem EFS (Linch 1993 zit. n. [229]). In der laufenden HD R1-Studie der Deutschen Hodgkin Lymphomstudiengruppe werden 4 Zyklen Dexa-BEAM mit 2 Zyklen Dexa-BEAM plus HDC/ABMT verglichen [167, 217].

1.4 Komplikationen und Toxizität

Komplikationen der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen beim Morbus Hodgkin lassen sich zurückführen auf Gewebeschäden durch Chemo- oder Strahlentherapie, auf immunologische Schäden und auf die ausgedehnte explorative Laparotomie mit Splenektomie.

Bereits wenige Jahre nach ihrer Einführung wurde auf die Nachteile einer routinemäßigen Laparotomie aufmerksam gemacht. Dazu zählen eine Verzögerung des Behand-

lungsbeginns, peri- und postoperative Komplikationen (Wundinfektion, Blutungen, kardiopulmonales Versagen, Lungenembolie, Pneumonie, Sepsis, Pankreatitis, Ileus, Ureterobstruktion etc.) und eine splenektomiebedingte Morbiditätszunahme (schwere Infektionen, evtl. eine höhere Inzidenz von Zweitneoplasien). [277, 245, 43, 197, 138, 213, 237]

Neben Akutkomplikationen der Laparotomie ist die Pneumokokkensepsis eine gefürchtete Komplikation nach Splenektomie mit einer hohen Letalitätsrate von ca. 30%. Betroffen sind bevorzugt junge Patienten. Das kumulative Risiko einer Pneumokokkensepsis nach Splenektomie liegt nach 10 Jahren bei 7% [47], (vgl. auch [146]). Eine Impfung kann die Rate dieser Komplikationen deutlich senken [136].

Rosenberg (1985) teilte die Behandlungskomplikationen in drei Schweregrade: potentiell tödliche (Sekundärneoplasien, Sepsis), schwere (Bestrahlungskarditis, Bestrahlunsgpneumonitis, Sterilität bei Mann und Frau, Wachstumsbeeinträchtigung bei Kindern und Heranwachsenden, opportunistische Infekte, psychosoziale Probleme (vgl. [20])) und leichte Komplikationen (Hypothyreose, langzeitige Veränderung der Lymphozytenfunktion nach TNI) [237].

Die ernsthafteste Langzeitkomplikation nach kurativer Behandlung des Morbus Hodgkin ist die Entwicklung einer Zweitneoplasie. Im allgemeinen wird die Chemotherapie mit einer erhöhten Rate von akuten myeloischen Leukämien in Verbindung gebracht, während Strahlentherapie mit einer erhöhten Rate an soliden Sekundärneoplasien assoziiert sei [25, 292, 123]. Diese schematische Zuordnung wird jedoch neuerdings in Frage gestellt - Chemotherapie sei nicht minder häufig mit einem erhöhten Risiko solider Zweittumore assoziiert wie Strahlentherapie [311, 276].

Nach 10-15 Jahren sinkt das Leukämierisiko wieder auf den Wert einer Kontrollpopulation [19]. Es ist abhängig vom verwendeten Therapieschema, der verabreichten Dosis und vom Patientenalter. ABVD ist weniger leukämogen als MOPP-ähnliche Regime. Nach 6 Zyklen einer MOPP-Therapie ist das Leukämierisiko um den Faktor 14 erhöht [139]. Besonders gefährdet sind Patienten mit langdauernder hochdosierter Therapie und mehrfacher Behandlung nach Auftreten eines Rezidivs. Auch Patienten mit einem Alter über 40 Jahre und eventuell auch Splenektomierte sind einem höheren Risiko ausgesetzt [293, 289].

Strahlentherapie ist nur mit einem geringen Leukämierisiko behaftet, soll dieses jedoch im Rahmen kombinierter Behandlungsregimina fördern [292]. Sie ist mit einem erhöhten Risiko solider Zweittumoren assoziiert. Im Gegensatz zu Zweitneoplasien des blutbildenden Systems zeigen sich diese vermehrt erst nach mehr als 10 Jahren [288, 123, 196].

Schwere kardiale Veränderungen nach Strahlentherapie des Mediastinums sind beschrieben worden, allerdings im wesentlichen nach Bestrahlungstechniken mit Einzeldosen von über 2 Gy und hohen Gesamtdosen auf die gesamte Herzregion [255], (vgl. auch [178]. Ob bei den heute üblichen Schutzmaßnahmen gegen eine zu hohe Bestrahlung der Herzregion mit schwerwiegenden kardialen Komplikationen zu rechnen ist, ist

noch unklar. Vermutlich ist mit einer gering erhöhten Inzidenz ischämischer kardialer Ereignisse zu rechnen [112]. Die Strahlentherapie kann auch zu einer Einschränkung der Lungenfunktion führen, die in aller Regel klinisch nicht relevant ist. Die Bedeutung der Fraktionierung unterstreichen die Beobachtungen von Cosset et al. (1988), nach denen eine Applizierung von 40 Gy auf das Mediastinum in Fraktionen zu 3,3 Gy in 56% eine Mediastinalfibrose verursachte, während die gleiche Gesamtdosis in Fraktionen zu 2,5 Gy nur in 19% zu entsprechenden Veränderungen führte (Cosset 1988 zit. n. [178]).

Die Strahlentherapie beeinflußt das Knochen- und Muskelwachstum. Ihr maximaler Einsatz ist daher vor allem bei Kindern und Jugendlichen vor Abschluß des Knochenwachstums problematisch. Bei jungen Patienten werden daher reduzierte Dosen und Felder eingesetzt, eine Kombination mit Chemotherapie oder eine alleinige Chemotherapie ist auch bei limitierten Stadien üblich [238, 221, 165, 252].

Die Bestrahlung der Schilddrüsenregion führt nach 20 Jahren in mehr als 50% zu Organveränderungen, vor allem zu Unterfunktionen, seltener Karzinomen oder Überfunktionen [111]. Häufige Nebenwirkungen der Behandlung sind Störungen der Ovarialfunktion und der Spermatogenese mit Sterilität. Alkylierende Substanzen, wie sie im MOPP-Regime verwendet werden, weisen dabei im Vergleich mit Regime ohne Alkylantien (vor allem ABVD) offenbar eine höhere gonadale Toxizität auf [6]. Es ist zu bedenken, daß männliche gonadale Dysfunktionen zum Teil auch durch die Grunderkrankung bedingt und bereits vor der Therapie nachweisbar sein können [242].

1.4 Fragestellungen

1. Lassen sich auf der Basis der klinischen Diagnostik prognostische Faktoren für einen okkulten intraabdominellen Befall ermitteln? Lassen sich Hoch- und Niedrigrisikogruppen definieren?

2. Welches der vier folgenden Strategien ist bei Vorliegen klinisch limitierter Stadien unter Berücksichtigung aller relevanten Aspekte das überlegene hinsichtlich des dauerhaften krankheitsfreien Überlebens:

a) Diagnostische Laparotomie mit Splenektomie und angepaßtes Therapieregime nach den Schemata für limitierte, intermediäre oder fortgeschrittene Stadien oder

b) Strahlentherapie ohne diagnostische Laparotomie oder

c) Chemotherapie ohne diagnostische Laparotomie oder

d) kombinierte Strahlen-/Chemotherapie ohne diagnostische Laparotomie?

3. Ergeben sich möglicherweise Kombinationsmöglichkeiten aus den Ergebnissen der vorstehenden Fragestellungen in dem Sinn, daß nur ein Teil der Patienten, die ein hohes Risiko für einen okkulten abdominellen Befall aufweisen, laparotomiert und dann stadiengerecht behandelt werden sollte?

2 Methodik I - Analyse der HD4-6-Patienten

Prognostische Faktoren für einen okkulten intraabdominellen Befall in limitierten klinischen Stadien (Fragestellung 1) sollten durch Analyse von laparotomierten Patienten der HD4-6-Studiengeneration der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG) ermittelt werden.

2.1 Patienten

Wir analysierten 391 laparotomierte Patienten, die zwischen dem 1.2.1988 und dem 31.1.1993 in das Studienprotokoll der DHSG (HD4-6) aufgenommen worden waren. Diese 391 Patienten sind unselektierte Kandidaten für HD4 im Sinne der HD4-6-Studiengeneration.

Die Einschlußkriterien für die Aufnahme in die Studien HD4-6 der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe waren:

- Alter zwischen 15 und 75 Jahre,
- histologisch gesicherter Morbus Hodgkin,
- protokollgerechte Stadieneinteilung,
- keine Kontraindikation für adäquate, protokollgerechte Therapiedurchführung (schwere Begleiterkrankung, Drogenabhängigkeit, kein fester Wohnsitz, Vorbehandlung),
- schriftliches Einverständnis des Patienten.

Für die Aufnahme in die vorliegende Auswertung war zudem

- ein klinisches Stadium I oder II, mit oder ohne B-Symptomatik und
- eine Laparotomie <u>mit</u> Splenektomie

Voraussetzung.

Ausschlußkriterien stellten entsprechend der Definition der DHSG für limitierte Stadien folgende Risikofaktoren dar:

- großer Mediastinaltumor,
- extranodaler Befall,
- BSG ≥ 50 mmHg ohne B-Symptomatik bzw. BSG ≥ 30 mmHg beim Vorliegen von B-Symptomen,
- drei oder mehr befallene Lymphknotenareale.

Zudem wurden Patienten mit einem primär infradiaphragmalen Befall nicht in die vorliegende Auswertung aufgenommen.

Insgesamt wurden 250 Männer (63,9%) und 141 Frauen (36,1%) betrachtet. Das Altersmittel lag bei 33,8 (± 11,9) Jahren. 28,1% waren älter als 40 Jahre (vgl. Abb. 1). 49,9% der Patienten befanden sich im klinischen Stadium I, 50,1% im klinischen Stadium II. In 6,1% lagen B-Symptome vor.

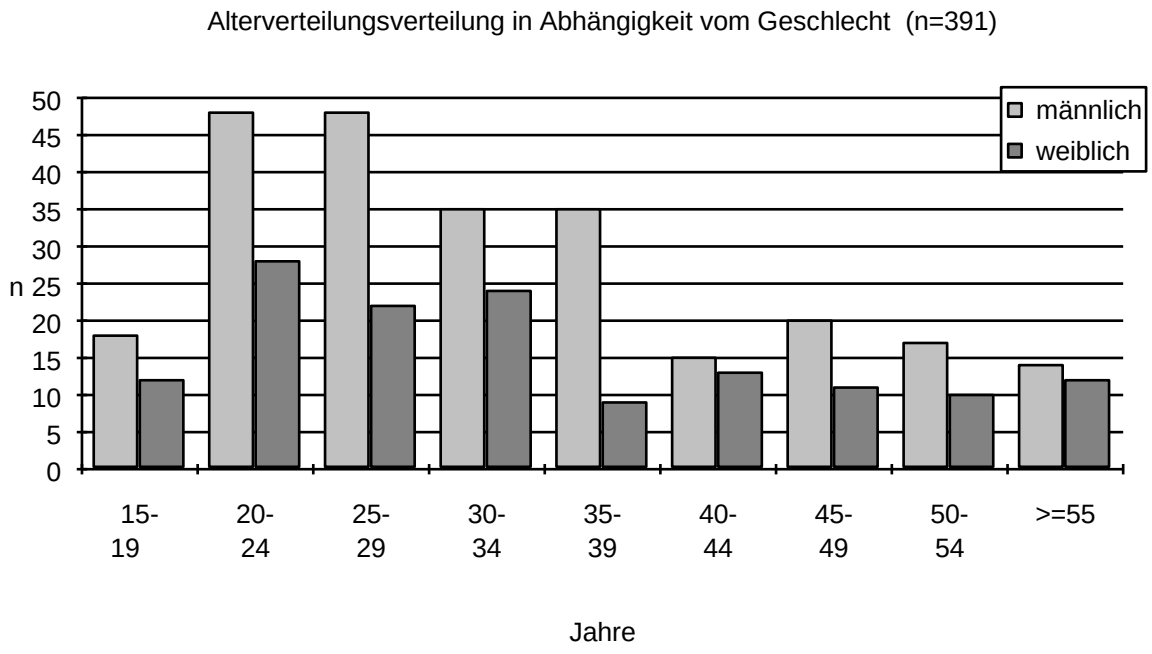


Abbildung 1

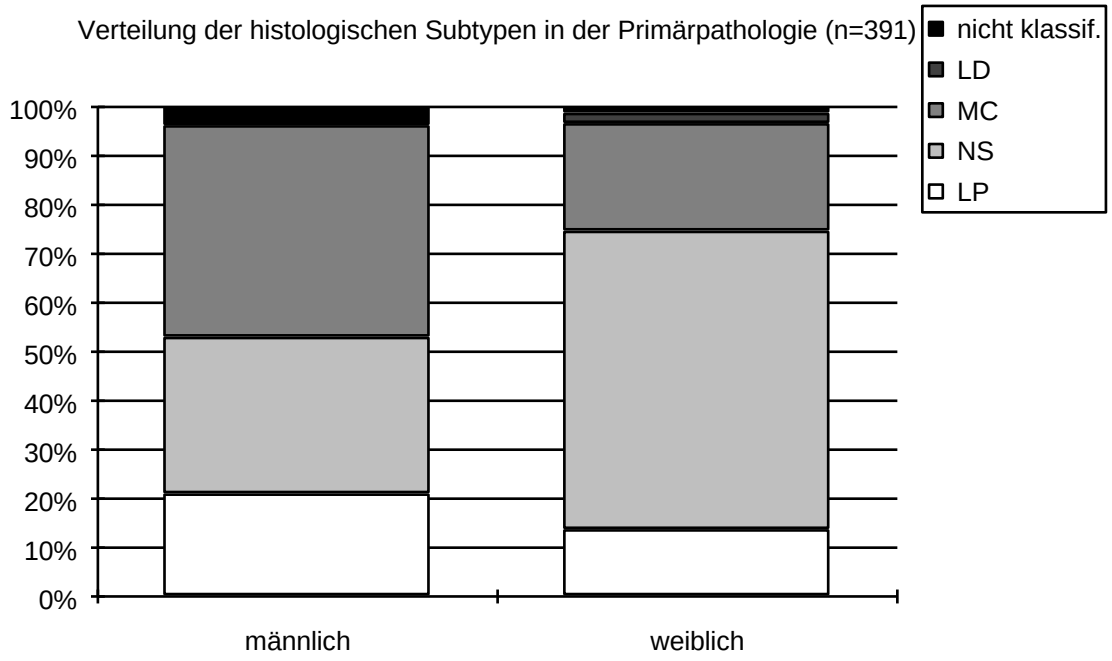


Abbildung 2

In 21,0% lag ein okkulter abdomineller Befall vor. In 18,2% erfolgte ein Upstaging nach PS III, in 2,8% nach PS IV.

18,2% wiesen in der Primärpathologie eine Histologie vom lymphozytenreichen Typ, 42,5% einen nodulär-sklerosierenden Typ, 35,5% einen Mischtyp und 0,8% einen lymphozytenarmen Typ auf. 3,0% waren nicht in dieser Weise klassifizierbar (Abb. 2).

2.2 Datenerfassung und Datentransformation

Für die Auswertung wurden die Daten der zentralen Datenbank der DHSG in Köln genutzt. 391 Patienten der HD4-6 Studiengruppe erfüllten die o. g. Ein- und Ausschlußkriterien. Bei der Auswertung wurden insbesondere die durch den Erhebungsbogen der DHSG erfaßten Parameter berücksichtigt.

Probleme bereitete die Codierung der supradiaphragmal befallenen Lokalisationen. Sie waren nicht einfach nach Befall/Nichtbefall codiert, sondern nach dem positiven bzw. negativen Untersuchungsergebnis in den acht Untersuchungsverfahren: Klinik, Sonographie, Computertomographie, Szintigraphie, Kernspinnresonanz (NMR), Röntgen, Zytologie und Histologie.

Beispiel für die Umwandlung der Codierungen von Untersuchungsergebnissen nach Codierungen des Befalls

0 = nicht untersucht

X = positiv (Befall)

- = negativ (kein Befall)

Reihenfolge der Untersuchungsverfahren:

1. Klinik
2. Sonographie
3. Computertomographie
4. Szintigraphie
5. Kernspinntomographie
6. Röntgen
7. Zytologie
8. Histologie

Codierung nach Untersuchungsergebnissen	Codierung nach Befall
Zervikal rechts	Zervikal re.
---00000	-
-0000000	-
XX000000	X
-X-00000	-
-0000000	-
X0X0000X	X
-0-00000	-
---00000	-
-0000000	-
XXX00000	X
-0000000	-
XX-0000X	X
X--00000	-
XX-0000X	X
X00000XX	X

Abbildung 3: Umwandlung der Codierungen nach Untersuchungsergebnissen

Die Ergebnisse verschiedener Untersuchungsverfahren widersprachen sich in einem Teil des Kollektivs. Für die Beurteilung des Vorliegens eines Befalls wurde bei widersprüchlichen Ergebnissen folgende Wertigkeitsrangfolge verwendet: Histologie > Zytologie > andere Untersuchungsergebnisse. Für die weiterhin ungeklärten Fälle wurde die Wertigkeit des Computertomogramms mit Ausnahme des axillären Befalls höher eingestuft als andere Verfahren. Bei Widersprüchen zwischen klinischem und CT-Befund in der Axilla wurde die Klinik höher eingestuft. Ein Beispiel für die Umwandlung zeigt Abbildung 3.

Bei einem Teil der Patienten traten nach den so codierten Befallsmustern Widersprüche zwischen dem Befallsmuster, der Anzahl der ebenfalls in der Datenbank codierten Areale und dem angegebenem klinischen Stadium auf, die eine Überprüfung der Daten anhand des Erhebungsbogens notwendig machten. Auch Patienten mit einem E-Befall und einige weitere Patienten wurden anhand des Erhebungsbogens hinsichtlich der Korrektheit der Eintragungen und eventueller Widersprüche überprüft. Zum Teil beruhten die Widersprüche offenbar auf mangelnder Kenntnis der Definition der Lymphknotenareale durch den behandelnden Kliniker. Zudem wurde klar, daß der Therapeut entgegen der hier verwendeten Codierungen häufig im Zweifelsfall (Widerspruch zwischen CT und Klinik) eine entsprechende Lokalisation eher als befallen als als nicht befallen gewertet hatte. In 42 Fällen wurden allerdings relevante Korrekturen des Datenmaterials hinsichtlich E-Befall, klinischem Stadium und Anzahl der befallenen Areale erforderlich, die nicht durch solche Erklärungen aufgelöst werden konnten, sondern offenbar zum großen Teil auf Eingabefehlern basierten, so daß auch in den nicht erneut überprüften Daten in einem unbekannten Umfang von fehlerhaften Eintragungen auszugehen ist.

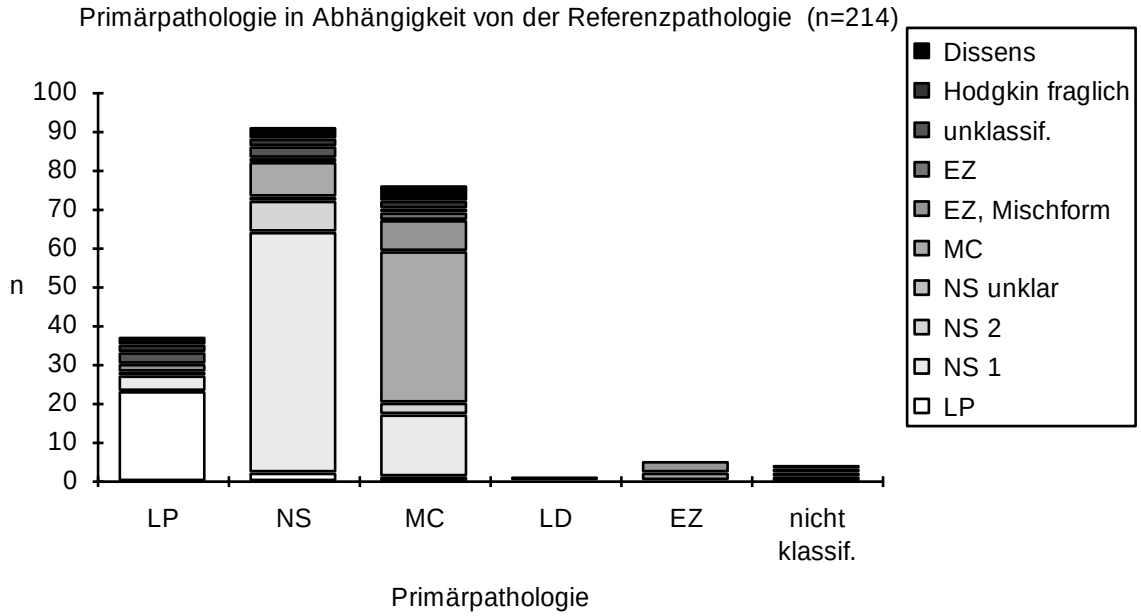


Abbildung 4 (Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis)

Für die Klassifizierung nach dem histologischen Subtyp fanden für die statistischen Analysen die Ergebnisse nach der Primärpathologie Verwendung, da die Referenzpathologie nur in 54,7% der Fälle (n=214) vorlag (siehe Abb. 4).

2.3 Statistik

Mit Mitteln der deskriptiven Statistik wurden Häufigkeitsverteilungen, Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Risikofaktoren für einen okkulten abdominellen Befalls wurden univariat mit der logistischen Regressionsanalyse ermittelt ([34], S. 264ff.). Die Ausprägungen der nicht dichotom vorliegenden Variablen (Alter, Primärhistologie, BSG, Karnofsky-Index, Hämoglobin, alkalische Phosphatase) wurden dazu vorher dichotomisiert. Die Dichtomisierunng erfolgte in folgender Weise:

- Alter: ≤ 40 Jahre versus > 40 Jahre,
- Histologie: NS/LP = „günstig“ versus MC/LD = „ungünstig“,
- BSG: ≤ 20 mmHg versus > 20 mmHg,
- Karnofsky-Index: < 10 versus = 10,
- Hämoglobin: 12 g/l versus ≥ 12 g/l,
- alk. Phosphatase: ≤ 220 U/l versus > 220 U/l.

Zur Ermittlung von Risikofaktoren wurden multiple univariate Tests durchgeführt. Wegen der Vielzahl der durchgeführten Tests setzt eine Interpretation der angegeben p-Werte als Irrtumswahrscheinlichkeit im Sinne einer konfirmatorischen Analyse eine Anpassung dieser p-Werte für die jeweilige multiple Testsituation voraus. In den Tabellen 7 und 8 im Ergebnisteil sind zur orientierenden Quantifizierung die p-Werte der Einzeltests angegeben. Die mit dem multiplen Testen für den vorliegenden Fall verbundene Problematik wird im Diskussionsteil angesprochen (vgl. Kap. 6.1.1.2).

Eine multivariate Analyse der prognostischen Faktoren für einen abdominellen Befall erfolgte mit einer schrittweisen logistischen Regressionsanalyse ([34], S. 264ff.). Mit Hilfe der so erhaltenen Regressionskoeffizienten wurde für jedes der aus den verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der Ausprägungen prognostischer Parameter gebildeten Subkollektive und damit für jeden Patienten das erwartete Risiko für einen abdominellen Befall berechnet.

Mit Hilfe eines hierarchisch loglinearen Modells wurden partielle Assoziationen zwischen präoperativ bekannten und deskriptiv hinsichtlich der Bedeutung für die Frage eines abdominellen Befalls auffälligen Variablen berechnet ([34], S. 311ff).

Zur Ermittlung der Assoziationen des Befalls verschiedener supra- und infradiaphragmaler Lokalisationen und Areale wurde das relative Risiko durch Berechnung des

Chancenverhältnisses (= Odds Ratio, OR) geschätzt. Die Signifikanz wurde durch Ermittlung des approximierten 95%-Vertrauensbereiches (= Konfidenzintervall, KI) bestimmt ([247], S. 311ff).

Der Waldeyersche Rachenring wurde in den Berechnungen dem Lymphknotenareal A bzw. B, Leber und Milz wurden dem Lymphknotenareal F zugeordnet (vgl. Tab. 16).

Das Signifikanzniveau wurde einheitlich mit 5% festgelegt. Es wurde grundsätzlich beidseitig getestet.

Datentransformationen erfolgten computergestützt mit der Software Excel für Windows, Version 5.0, statistische Berechnungen mit SPSS für Windows, Version 6.0.

3 Methodik II - Vergleich von Therapiestrategien

3.1 Vorüberlegungen

Das optimale Therapieregime bei Vorliegen klinisch limitierter Stadien (Fragestellung 2) sollte durch Rechenmodelle ermittelt werden, die alle Variablen berücksichtigen, die die Ausprägung des Therapie- bzw. Heilungsergebnisses in relevantem Maße beeinflussen können. Auf der Basis einer umfassenden Metaanalyse der Literatur sollten die Ausprägungen dieser Variablen abgeschätzt werden.

Die hier verwendeten Rechenmodelle basieren auf Überlegungen von Rutherford et al. (1980 und 1982) und Hasenclever (1993, unveröffentlicht). Diese Überlegungen sollen hier kurz skizziert werden [245, 246, 116].

Rutherford et al. (1980) hatten Modellgleichungen entwickelt, die durch quantitative Abschätzungen relevanter Parameter die Abwägung der Risiken einer Staging-Laparotomie mit nachfolgender stadiengerechter Therapie bei symptomatischen Patienten mit Morbus Hodgkin gegen die Risiken einer unmittelbaren Behandlung mit Chemotherapie bzw. Strahlentherapie ohne vorausgehende diagnostische Laparotomie ermöglichen sollten. Dabei wurden Grenzschwellen für die Entscheidung für die eine oder andere Strategie auf der Basis der Ausprägung verschiedener Parameter (Operationsmortaltät, Anteil falsch negativer Resultate bei der diagnostischen Laparotomie, Behandlungsresultate verschiedener Strategien) ermittelt.

Unter Berücksichtigung der optimalen der Literatur entnommenen Therapieergebnisse (5-Jahres-DFS) für symptomatische Patienten in pathologischen Stadien I-IV und der Häufigkeitsverteilung der Stadien wurden Wahrscheinlichkeiten für ein 5jähriges krankheitsfreies Überleben (DFS) für drei Strategien berechnet:

1. Laparotomie und stadiengerechte Therapie:

$$\text{5-Jahres-DFS} = [0{,}70 * p(I+II) + 0{,}50 * p\,(III) + 0{,}35 * p\,(IV)] * (1\text{-Mortalität})$$

2. Keine Laparotomie und TNI:

$$\text{5-Jahres-DFS} = 0{,}70 * p(I+II) + 0{,}25 * p\,(III) + 0{,}00 * p\,(IV)$$

3. Keine Laparotomie und MOPP:

$$\text{5-Jahres-DFS} = 0{,}60 * p(I+II) + 0{,}50 * p\,(III) + 0{,}35 * p\,(IV)$$

Legende: Der Parameter „Mortalität“ bezeichnet die laparotomiebedingte Letalität und „p(X)“ (z. B. p(III)) den relativen Anteil des symptomatischen Stadiums „X“ am behandelten Kollektiv.

Die Gleichungen beruhten auf der Annahme folgender optimaler 5-Jahres-DFS-Raten für Patienten mit symptomatischem Morbus Hodgkin: 70% für PS I/IIB, 25% für PS IIIB und 0% für IVB bei alleiniger Strahlentherapie (TNI); 60% für PS I/IIB, 50% für PS IIIB und 35% für IVB bei alleiniger Chemotherapie (MOPP). Unter der Annahme eines Anteils von 33% laparotomiepositiven Patienten (25% IIIB und 8% IVB, vgl. [120]) und einer laparotomiebedingten Mortalität von 1% ergaben sich nach den drei

Gleichungen die in Abbildung 5 dargestellten Raten für ein fünfjähriges kranheitsfreies Überleben für symptomatische Patienten in frühen klinischen Stadien (CS I/IIB), mit einem leichten Vorteil für die erste Strategie.

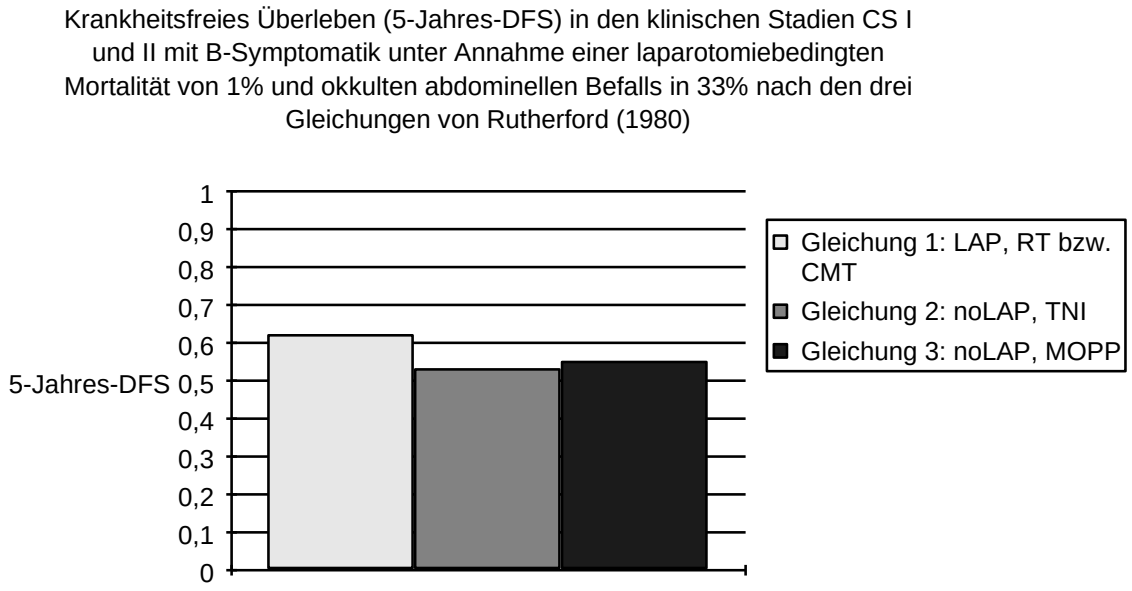


Abbildung 5

1982 veröffentlichten Rutherford et al. weitere mathematische Überlegungen zur Entscheidung zwischen Strahlentherapie, Chemotherapie und kombinierter Chemo-/ Strahlentherapie in limitierten klinischen Stadien ohne Laparotomie bzw. Laparotomie und stadiengerechter Therapie (Strahlentherapie in PS I und II, kombinierte Strahlen-/Chemotherapie in PS III und Chemotherapie in PS IV); also ein Vergleich von vier alternativen Strategien [246]. Es wurde ein erweitertes mathematisches Konzept vorgestellt, bei dem insbesondere auch die Möglichkeiten einer Salvagetherapie und eventuelle Sekundärneoplasien in die Überlegungen miteinbezogen wurden.

Diesen Überlegungen folgte Hasenclever (1993), der sich wieder auf drei Alternativen beschränkte (keine Laparotomie und Strahlentherapie, keine Laparotomie und Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie, Laparotomie und dem Laparotomieergebnis angepaßte Strategie) [116]. Er dehnte den zeitlichen Rahmen für die Beurteilung des Therapieerfolges auf 10 Jahre aus. Auf explizite Berücksichtigung eventueller Sekundärneoplasien wurde verzichtet, da diese automatisch in die von ihm verwendete Größe FFTF (= freedom from treatment failure) eingingen. Unter der literaturgestützten Annahme minimaler, maximaler und plausibelster Ausprägungen der in die Berechnungen aufgenommenen Parameter wurden computergetützte Simulationsberechnungen durch-

geführt, die zu einer Überlegenheit der Strategie „keine Laparotomie und Strahlentherapie“ in nahezu allen Konstellationen führten.

Hasenclever ging davon aus, daß

- nach Strategie 1 (Laparotomie, falls negativ RT, falls positiv CT) ein Teil der Patienten an den Folgen der Laparotomie stirbt. Überlebende Patienten mit positiver Laparotomie können durch Chemotherapie, Chemotherapierezidive durch Salvage geheilt werden, Patienten mit negativer Laparotomie können durch Strahlentherapie, bei Rezidiv durch Chemotherapie, bei erneutem Rezidiv durch Salvage geheilt werden;
- nach Strategie 2 (Keine Laparotomie, STNI bzw. TNI) Patienten durch Strahlentherapie oder bei Rezidiv durch Chemotherapie oder schließlich durch Salvage geheilt werden können. Je nach unbekanntem Laparotomie-Befund (PS III bzw. IV) wurden unterschiedliche Heilungsraten durch Strahlentherapie angenommen.
- nach Strategie 3 (Keine Laparotomie, CMT) Patienten durch Chemotherapie (mit oder ohne Strahlentherapie) oder bei Rezidiv durch Salvage geheilt werden können. Es wurden je nach unbekanntem Laparotomie-Befund unterschiedliche Heilungsraten mit Kombinationstherapie angenommen.

Für Simulationsberechnungen dieser Strategien war die quantitative Abschätzung von 8 Parametern erforderlich. Es ergaben sich unter Verwendung eines unteren, plausibelsten und obersten Wertes danach $3^8 = 6561$ Kombinationsmöglichkeiten, mit denen verschiedene Rechenoperationen durchgeführt werden konnten.

Tabelle 5: Abschätzungen für Simulationsrechnungen durch Hasenclever [116]

	untere Abschätzung	plausibel-ster Wert	obere Abschätzung
Laparotomiebedingte Letalität	0,4%	1%	3%
Anteil der nach der Laparotomie nach PS III/IV höhereingestuften Pat.	16%	22%	26%
10-Jahres-FFTF bei Lap.-Neg., die mit TNI behandelt wurden	67%	73%	77%
10-Jahres-FFTF bei Lap.-Pos., die mit TNI behandelt wurden	30%	36%	45%
10-Jahres-FFTF bei Lap.-Neg., die mit CMT behandelt wurden	78%	84%	88%
10-Jahres-FFTF bei Lap.-Pos., die mit CMT behandelt wurden	60%	63%	68%
Heilungsrate mittels CMT nach RT-Rezidiv	45%	55%	60%
Heilungsrate mittels Salvage nach CMT-Rezidiv	20%	25%	30%

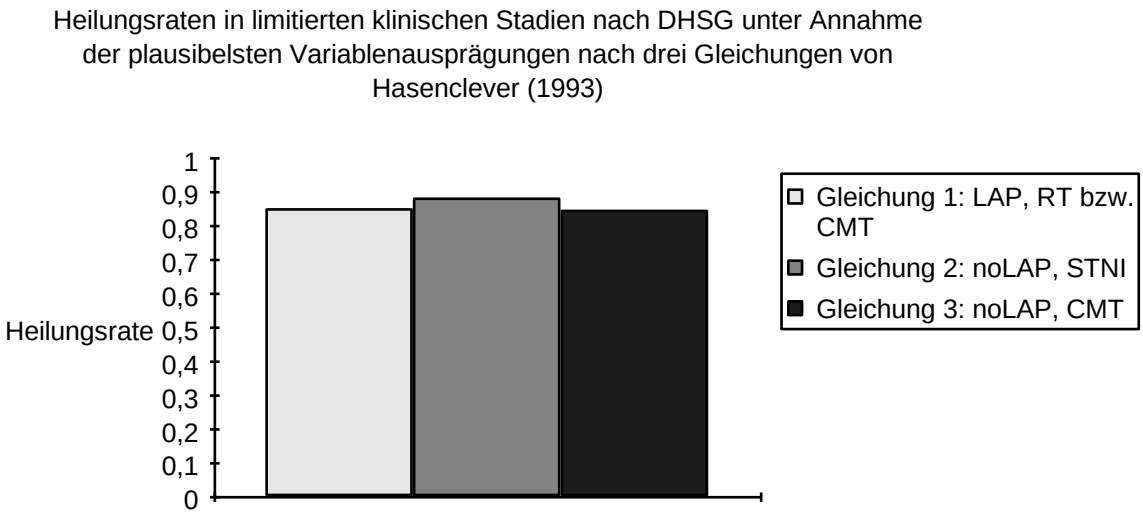


Abbildung 6

3.2 Präzisierung der Fragestellung

Unter dem Aspekt der Weiterentwicklung der Überlegungen von Rutherford und Hasenclever stellen sich folgende Fragen:

- Sind die quantitativen Abschätzungen der Parameter im Modell von Hasenclever und eventuell weiterer Parameter auf der Basis der publizierten Ergebnisse bisher durchgeführter Studien zutreffend oder sind hier Korrekturen erforderlich?
- Reicht der überblickte Zeitraum von 10 Jahren aus, um von Heilung sprechen zu können? Wie wirkt sich die Berücksichtigung von Spätkomplikationen nach Ablauf eines Beobachtungszeitraums von 10 Jahren auf die berechnete Heilungsrate aus?
- Aufgrund der Ergebnisse vielversprechender jüngerer Studien mit einer adjuvanten Chemotherapie [59, 7, 109] sollen vier Strategien betrachtet werden. Neben der
  - Strategie 1 (Laparotomie, falls negativ RT, falls positiv CT) und der
  - Strategie 2 (Keine Laparotomie, STNI bzw. TNI) eine
  - Strategie 3 (Keine Laparotomie, CT), die der CMT-Strategie nach Hasenclever entspricht, mit einer Chemotherapie von ≥ 6 Zyklen ± IF-Strahlentherapie, mit der auch erfolgreich die Stadien III und IV behandelt werden können, und eine
  - Strategie 4 (Keine Laparotomie, CMT), eine Kombinationsbehandlung, deren Schwerpunkt auf der Strahlentherapie liegt. Grundsätzlich kann bei einer kombinierten Behandlung der Schwerpunkt eher auf die Chemotherapie - wie in den Überlegungen von Hasenclever - oder eher auf die Strahlentherapie gelegt werden. Aus Gründen der möglicherweise günstigeren Salvagemöglichkeiten interessiert

hier zusätzlich die Strategie mit Strahlentherapie im Extended-field-Modus und adjuvanter Chemotherapie, wie sie etwa dem Arm B des HD7-Protokolls der DHSG (2ABVD plus EF) entspricht. Wie sehen die Heilungsraten für diese 4. Strategie im Vergleich mit den anderen aus? Wegen fehlender Daten zur Salvage-Therapie nach der so konzipierten Strategie 4 (CMT) stellt sich insbesondere die Frage, ab welcher 10-Jahres-FFTF-Rate für die Rezidiv-Therapie mit konventioneller Chemotherapie diese Strategie als vergleichsweise günstige anzusehen ist.

Die hier verwendeten Abkürzungen „CT“ und „CMT“ sind also keine allgemeingültigen, da „CT“ durchaus auch bestimmte Formen der Kombinationsbehandlung einschließen kann, sondern dienen der Differenzierung zweier hier analysierter Strategien! Das primäre Ziel von Strategie 4 (noLap, CMT) ist im Gegensatz zu Strategie 3 (noLAP, CT) keine optimale Heilungsrate pathologischer Stadien IIIB und IV mittels Initialbehandlung - und damit Übertherapie der meisten Patienten im pathologischen Stadium I und II -, sondern Optimierung der Behandlung von PS I/II.

- Wie sind folgende Parameter für die Frage der Therapieentscheidung zu beurteilen, die mit den vorliegenden Gleichungen nicht erfaßt werden:
  - die technische Ausrüstung der Behandlungsstätte, insbesondere zur Durchführung einer adäquaten Strahlentherapie) und die spezielle Kompetenz der jeweiligen Diagnostiker und Therapeuten (Chirurgen, Internisten, Radiologen),
  - subletale Komplikationen von Diagnostik und Behandlung auch unter Berücksichtigung individueller Gesichtspunkte (z. B. Beeinträchtigung der Fertilität bei jungen Patienten),
  - der Wunsch des Patienten?

3.3 Methodisches Vorgehen

3.3.1 Datenerhebung

Auf der Basis einer umfassenden Literaturrecherche sollen quantitative Abschätzungen der Ausprägungen folgender 11 Parameter erfolgen, die in vier Modellgleichungen in Anlehnung an die von Hasenclever Eingang finden (in Klammern jeweils die Parameter-Abkürzung, die in Kapitel 3.3.2 Verwendung findet).

- laparotomiebedingte Letalität (*LAP_Letalität*),
- Anteil der Patienten, die in limitierten klinischen Stadien nach der Laparotomie eine therapierelevante Höhereinstufung des Stadiums erfahren würden (*LAP_Positiv*),
- 10jähriges FFTF bei laparotomienegativen Patienten, die mit Strahlentherapie behandelt wurden (*FFTF_LAPneg_TNI*),
- 10jähriges FFTF bei laparotomiepositiven Patienten, die mit Strahlentherapie behandelt wurden (*FFTF_LAPpos_TNI*);

- 10jähriges FFTF bei laparotomienegativen Patienten, die mit Chemotherapie (± IF-RT) behandelt wurden (*FFTF_LAPneg_CT*),
- 10jähriges FFTF bei laparotomiepositiven Patienten, die mit Chemotherapie (± IF-RT) behandelt wurden (*FFTF_LAPpos_CT*),
- 10jähriges FFTF bei laparotomienegativen Patienten, die mit kombinierter Strahlen-/Chemotherapie behandelt wurden (*FFTF_LAPneg_CMT*),
- 10jähriges FFTF bei laparotomiepositiven Patienten, die mit kombinierter Strahlen-/Chemotherapie behandelt wurden (*FFTF_LAPpos_CMT*),
- Heilungsrate mittels konventioneller Chemotherapie nach Strahlentherapierezidiv (*FF2R_RT_Relapse*),
- Heilungsrate mittels harter Salvagetherapie bzw. HDC/ABMT nach Chemotherapierezidiv (*FF2R_CT_Relapse*),
- Heilungsrate mittels konventioneller Chemotherapie nach Rezidiv bei kombinierter Strahlen-/Chemotherapie (*FF2R_CMT_Relapse*).

Daneben sollen Abschätzungen für die Frage vorgenommen werden, ob nach den vier analysierten Strategien mit einer unterschiedlichen Rate an krankheitsbedingten Todesfällen über einen 10jährigen ereignisfreien Beobachtungszeitraum hinaus zu rechnen ist, darunter insbesondere Todesfälle durch Spätrezidive und späte Sekundärneoplasien.

Es wurde eine Literaturrecherche der Datenbank „Medline“ 1985 bis 07/1995 mit den Stichworten „Prognosis“, „Treatment outcome“, „Survival rate“, „Neoplasm staging“ jeweils in Kombination mit „Hodgkins disease“ vorgenommen. Daneben wurde nach Beiträgen über diagnostische und therapeutische Nebenwirkungen, und Übersichtartikeln zu die Schwerpunktthematik berührenden Themen gesucht. Zudem wurden relevant erscheinende Literaturverweise auf ältere Publikationen - insbesondere zur Frage der Stadieneinteilung - in der so gefundenen Literatur berücksichtigt. Jüngere Kongreßberichte, insbesondere vom „Third International Symposium on Hodgkin’s Lymphoma“ im September 1995 in Köln, wurden hinsichtlich Aktualisierungen älterer Studien und sonst nicht umfänglich publizierter Ergebnisse durchgesehen. Aufgrund der Fülle des erhaltenen Datenmaterials wurde davon Abstand genommen, Vollständigkeit in der Auswertung eventuell relevanter Studien zu erzielen. Dennoch konnte ein Großteil publizierter Studien erfaßt werden (vgl. Kap. 9.3).

Für die quantitative Abschätzung des Therapieergebnisses sollten vorwiegend die Ergebnisse von Studien Berücksichtigung finden, die weitgehend folgende Qualitätsmerkmale erfüllen:

- Studien mit Ergebnissen von möglichst umschriebenen Kollektiven. Besonders ungünstig waren retrospektive Studien, bei denen die Ein- und Ausschlußkriterien im Verlauf des Beobachtungszeitraums für einen relevanten Teil des Gesamtkollektiv verändert wurden.

- Studien mit hinreichender Information zur Verteilung prognostischer Parameter.
- Studien mit hinreichenden Angaben zur Definition des ausgewerteten Endpunktes (DFS, RFS, FFP etc., vgl. Abkürzungsverzeichnis).
- Studien mit möglichst einheitlicher Therapie. Ungünstig waren retrospektive Studien, bei denen im Lauf des Beobachtungszeitraums die Therapie stark verändert wurde.
- Möglichst Studien mit langem Beobachtungszeitraum, damit die Schätzfehler durch Extrapolation auf einen 10jährigen Beobachtungszeitraum gering gehalten werden konnten.
- Möglichst junge Daten, bei denen davon auszugehen war, daß die zur Zeit optimale Therapie Verwendung fand. Studien mit offensichtlicher Untertherapie (z. B. Initialbehandlung mit alleiniger IF-Strahlentherapie) fanden keine Berücksichtigung.

Insbesondere für Behandlungsformen, für die nur wenige Daten vorlagen (z. B. Chemotherapie von Frühstadien, Strahlentherapie von fortgeschrittenen Stadien), wurden Abstriche dieser Qualitätsanforderungen an die vorhandenen Daten vorgenommen. Beim Fehlen von empirischen Daten - Strahlentherapie im Stadium IV - wurde auf Schätzungen zurückgegriffen.

Bei der Analyse der Studienergebnisse wurde darauf geachtet, daß keine Patientenpopulation mehrfach in die Analyse aufgenommen wurde. Wegen der Mehrfachpublikation von Ergebnissen in unterschiedlicher Konstellation konnte dies jedoch vermutlich nicht immer ausgeschlossen werden bzw. wurde in Einzelfällen bei zusätzlichem Informationsgewinn in Kauf genommen, vgl. z. B. die CALGB-Studie von Canellos et al. (1992) [40] und die Intergroup-Studie (ECOG, CALGB und SWOG) [99].

Es wurde eine Vereinheitlichung der verschiedenen Therapieendergebnisse (RFS, DFS, FFP etc.) angestrebt. Auf der Grundlage des vorhandenen Zahlenmaterials und der Definitionen wurde die Rate der Patienten vom in die Auswertung gelangenden Ausgangskollektiv mit krankheitsfreiem Überleben nach der Definition für das FFTF der DHSG ermittelt (vgl. Kap. 6.2.1.3).

Auf der Basis empirischer Daten über langzeitige Ergebnisse wurde zudem für Studien mit kurzer Dauer mit Hilfe eines Proportional-Hazard-Modells unter Zugrundelegung einer Referenzkurve eine Extrapolation für ein 10jähriges so definiertes krankheitsfreies Überleben nach folgender allgemeiner Formel vorgenommen.

$$\ln(FFTF_k(t_{10}) = \frac{\ln(FFTF_k(t_x) \cdot \ln(FFTF_{ref}(t_{10})}{\ln(FFTF_{ref}(t_x)}$$

ref	-	*Referenz*
k	-	*jeweils betrachtetes Kollektiv*
t_{10}	-	*10 Jahre*
t_x	-	*Jahre, für die Daten des betrachteten Kollektivs vorlagen*

Als Referenzkurve zur Extrapolation der 10-Jahres-FFTF-Raten diente

– für Patienten, die sich einer hochdosierten Salavage-Chemotherapie unterzogen, der Verlauf des FFS (Failure free survival) für 128 Patienten nach HDC/ABMT im Anderson Cancer Center (ACC) und University of Nebraska Medical Center (UNMC) [17],

– für alle übrigen Patienten der Verlauf des PFS (Progression free survival) in der H5-Studie der EORTC [43].

Die Endpunkte FFS und PFS in den genannten Studien schließen als Versager Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen (Non-responder), ein und entsprechen so weitgehend der Definition des FFTF (Tab. 6).

Es wurde für die Hochdosischemotherapie eine separate Kurve verwendet wegen des in den ersten Jahren überproportional schnell abfallenden Kurvenverlaufs (toxische Todesfälle, Non-responder etc.) (vgl. Abb. 7). Die Form der Kurvenverläufe bei den Primärtherapien ähneln sich dagegen weitgehend.

Tabelle 6: FFTF-Raten nach den (ein wenig idealisierten) Verläufen der beiden Referenzkurven [43, 17]

Jahre	PFS H5-Studie (Carde et al. 1993)	FFS HDC/ABMT (Biermann et al. 1993)
0	100%	100%
1	92,0%	40,0%
2	87,0%	32,0%
3	83,0%	27,0%
4	80,0%	25,0%
5	78,0%	23,5%
6	76,0%	22,5%
7	74,5%	21,5%
8	73,0%	21,0%
9	72,0%	20,5%
10	71,0%	20,0%
11	70,5%	20,0%
12	70,0%	20,0%

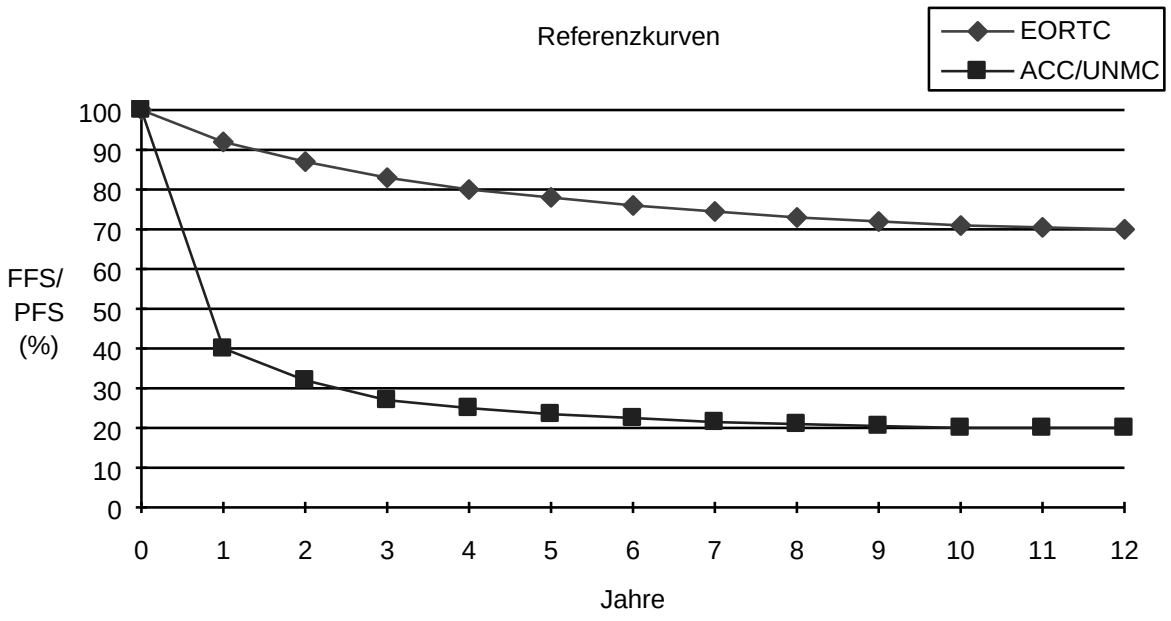


Abbildung 7

3.3.2 Modellgleichungen

Nach den Überlegungen von Hasenclever und Ergänzung durch eine vierte Behandlungsalternative (CMT) lassen sich folgende Gleichungen zur Berechnung langfristiger Heilungsmöglichkeiten für Primärbehandlung, Rezidivbehandlung und eventuell weitere harte Salvagetherapie bilden:

1. Strategie: Laparotomie - falls negativ, Strahlentherapie (RT);
falls positiv, Chemotherapie (CT)

Heilungsrate =
- LAP_Letalität
+ (1 - LAP_Letalität) * LAP_Positiv *
(FFTF_LAPpos_CT
+ (1 - FFTF_LAPpos_CT) * FF2R_CT_Relapse)
+ (1 - LAP_Letalität) * (1 - LAP_Positiv) * (
FFTF_LAPneg_TNI
+ (1 - FFTF_LAPneg_TNI) * FF2R_RT_Relapse
+ (1 - FFTF_LAPneg_TNI) * (1 - FF2R_RT_Relapse) *
FF2R_CT_Relapse)

2. Strategie: Keine Laparotomie und Strahlentherapie (RT)

Heilungsrate =
LAP_Positiv * (
FFTF_LAPpos_TNI
+ (1 - FFTF_LAPpos_TNI) * FF2R_RT_Relapse
+ (1 - FFTF_LAPpos_TNI) * (1 - FF2R_RT_Relapse) *
FF2R_CT_Relapse)
+ (1 - LAP_Positiv) * (
FFTF_LAPneg_TNI
+ (1 - FFTF_LAPneg_TNI) * FF2R_RT_Relapse
+ (1 - FFTF_LAPneg_TNI) * (1 - FF2R_RT_Relapse) *
FF2R_CT_Relapse)

3. Strategie: Keine Laparotomie und traditionelle Chemotherapie ± IF-RT (CT)

Heilungsrate = LAP_Positiv * (
FFTF_LAPpos_CT
+ (1 - FFTF_LAPpos_CT) * FF2R_CT_Relapse)
+ (1 - LAP_Positiv) * (
FFTF_LAPneg_CT
+ (1 - FFTF_LAPneg_CT) * FF2R_CT_Relapse)

4. Strategie: Keine Laparotomie und kombinierte Strahlen-/Chemotherapie (CMT)

Heilungsrate = LAP_Positiv * (
FFTF_LAPpos_CMT
+ (1 - FFTF_LAPpos+_CMT) * FF2R_CMT_Relapse
+ (1 - FFTF_LAPpos_CMT) * (1 - FF2R_CMT_Relapse) *
FF2R_CT_Relapse)
+ (1 - LAP_Positiv) * (
FFTF_LAPneg_CMT
+ (1 - FFTF_LAPneg_CMT) * FF2R_CMT_Relapse
+ (1 - FFTF_LAPneg_CMT) * (1 - FF2R_CMT_Relapse) *
FF2R_CT_Relapse)

Anm.: Es war zunächst überlegt worden, weitere Parameter in die Gleichung aufzunehmen, insbesondere mit Abschätzungen für letale Spätkomplikationen über einen 10jährigen Zeitraum hinaus unter Berücksichtigung von Indizes für die verschiedenen Behandlungsalternativen, in die die Wahrscheinlichkeit für die Anzahl der notwendigen Behandlungsregime für die verschiedenen Behandlungsstrategien eingehen sollte. Es wurde jedoch aus rechentechnischen Gründen davon Abstand genommen, da bereits 11 Parameter mit 3 Abschätzungen zu 3^{11} Kombinationsmöglichkeiten führen. Die rechnerische Berücksichtigung bereits weiterer 3 Parameter würde zu ca. 4,8 Millionen Kombinationsmöglichkeiten führen, die die Möglichkeiten eines Personalcomputers sprengen, dies bei vermutlich geringem zusätzlichen Informationsgewinn hinsichtlich der Überlegenheit einer der vier analysierten Strategien (vgl. Diskussion zur Methodik in Kapitel 6).

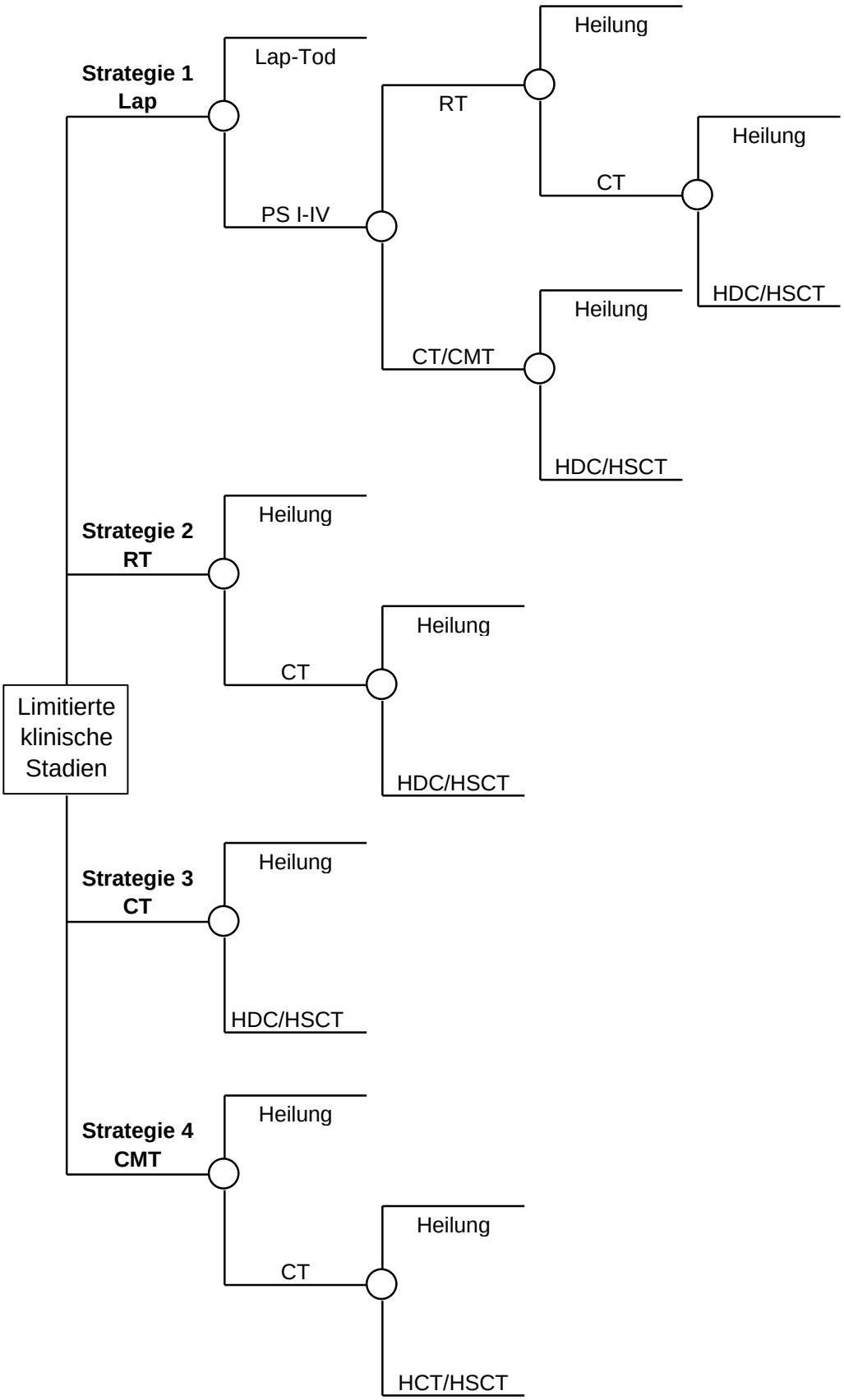
Mit einfacheren Formeln ließen sich nach dem gleichen Muster 10-Jahres-FFTF-Raten für die Primärstrategie berechnen.

1. Strategie (Lap): 10-Jahres-FFTF = - LAP_Letalität
+ (1 - LAP_Letalität) * LAP_Positiv * FFTF_LAPpos_CT
+ (1 - LAP_Letalität) * (1 - LAP_Positiv)
* FFTF_LAPneg_TNI

2. Strategie (RT): 10-Jahres-FFTF = LAP_Positiv * FFTF_LAPpos_TNI
+ (1 - LAP_Positiv) * FFTF_LAPneg_TNI

3. Strategie (CT): 10-Jahres-FFTF = LAP_Positiv * FFTF_LAPpos_CT
+ (1 - LAP_Positiv) * FFTF_LAPneg_CT

4. Strategie (CMT): 10-Jahres-FFTF = LAP_Positiv * FFTF_LAPpos_CMT
+ (1 - LAP_Positiv) * FFTF_LAPneg_CMT



<u>Grafik 1:</u> *Schematische Darstellung der 4 Therapiestragetgien als Entscheidungsbaum*
HDC hochdosierte Chemotherapie
HSCT hämatopoetische Stammzelltransplantation (ABMT bzw. PBSC)

Da für den Parameter „Heilungsrate mittels konventioneller Chemotherapie nach Rezidiv bei kombinierter Strahlen-/Chemotherapie (*FF2R_CMT_Relapse*)“ bisher keine Daten vorliegen, ist eine gute Abschätzung nicht möglich. Es sollten daher zusätzliche Berechnungen zur Stragtegie 4 (CMT) erfolgen, die dieser Unsicherheit Rechnung tragen. Unter Belassung der Abschätzungen für die übrigen Parameter sollte die Auswirkung der Ausprägung des Parameters „FF2R_CMT_Relapse“ in einer Größenordnung zwischen 20 und 70% auf die Heilungsrate im Vergleich zu der besten der übrigen Strategien untersucht werden.

3.3.3 Statistik

Es wurde ein Computerprogramm in der Programmiersprache FORTRAN erstellt, das unter Angabe einer Minimal-, Maximal- und plausibelsten Ausprägung aller berücksichtigten Parameter die Berechnung der Heilungsraten für die vier Therapiestrategien für alle möglichen Kombinationen der Parameterausprägungen ermöglichte. Es wurden 3^{11}=177.147 Kombinationsmöglichkeiten berechnet (Computerprogramm im Anhang, Kap. 9.2).

Mit einem Statistikprogramm (SPSS für Windows, Version 6.0) wurde für alle Strategien

- die minimalsten und die maximalsten erwarteten Heilungsraten,
- die Heilungsraten aufgrund der plausibelsten Annahmen,
- die Mittelwerte, die Standardabweichungen und die Mediane aller möglichen Kombinationsmöglichkeiten der Heilungsraten

berechnet.

Es wurde das 10jährige krankheitsfreie Überleben durch die Erstbehandlung aufgrund der plausibelsten, der günstigsten und ungünstigsten Annahmen berechnet.

Zudem wurden die Differenzen jeweils zweier Strategien (Lap-RT, Lap-CT, Lap-CMT, RT-CT, RT-CMT und CMT-CT), deren Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die 25., 50. (Median) und die 75. Perzentilen ermittelt.

Weiterhin wurde die erwartete Belastung der Patienten durch die gewählten Strategien quantifiziert, durch Ermittlung

- der erwarteten Anzahl der Therapiezyklen,
- der erwarteten relativen Anzahl der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten würden,
- der erwarteten relativen Anzahl der Patienten, die eine Salvagetherapie erhalten würden.

Unter leichter Veränderung des Computerprogramms wurden in mehreren Rechenschritten die Heilungsraten nach der Strategie CMT unter Verwendung verschiedener Ausprägungen des Parameters „Heilungsrate mittels konventioneller Chemotherapie nach Rezidiv bei kombinierter Strahlen-/Chemotherapie (*FF2R_CMT_Relapse*)“ berechnet. Jeweils unter Beibehaltung der Ausprägungen der übrigen Parameter wurden mathematische Operationen mit folgenden Ausprägungsannahmen des *FF2R_CMT_Relapse* vorgenommen: 20%, 30%, 40%, 50%, 60% und 70%. Die so ermittelten Heilungsraten für die Strategie 4 wurden mit der günstigsten der drei übrigen Therapiestrategien (Strategie 1 bis 3) verglichen.

4 Ergebnisse I

4.1 Prognostische Parameter für okkulten abdominellen Befall

Insgesamt wiesen 82 von 391 Patienten (21,0%) einen okkulten abdominellen Befall auf. Dieser war in Abhängigkeit von der Ausprägung verschiedener Variablen ungleich verteilt. Von den untersuchten Parametern wiesen in der univariaten logistischen Regressionsanalyse das Geschlecht ($p = 0,003$), die Histologie (LP/NS versus MC/LD, $p = 0,004$), der Karnofsky-Index (Index = 10 versus Index < 10, $p = 0,007$), Mediastinalbefall ($p = 0,002$) und linkszervikaler Befall ($p < 0,001$) einen statistisch signifikanten Einfluß auf den okkulten abdominellen Befall auf. Männer waren danach häufiger betroffen als Frauen (25,6% versus 12,8%). Bei ungünstiger Histologie (MS/LD) lag häufiger eine abdomineller Befall vor als bei günstiger (28,9% versus 16,5%). Ein niedriger Karnofsky-Index war prognostisch ungünstig (35,2% versus 18,6%). Mediastinalbefall war negativ (11,7 versus 25,5), linkszervikaler Befall positiv (32,0 versus 15,6%) mit einem okkulten abdominellen Befall assoziiert (Tab. 7-8, Abb. 8).

Der abdominelle Befall war in der univariaten Regressionsanalyse unabhängig vom (dichotomisierten) Alter, auch wenn sich deskriptiv mit zunehmendem Lebensalter eine leichte Tendenz zu einem relativ höheren Anteil an laparotomiepositiven Patienten fand (Abb. 8-9). Der Altersmittelwert lag in der laparotomiepositiven Gruppe leicht über dem der laparotomienegativen (35,1 ± 11,9 versus 33,4 ± 11,9). Aber auch bei Verwendung des Lebensalters als kontinuierliche rationalskalierte Variable in der Regressionsanalyse war ein okkulter abdomineller Befall unabhängig vom Alter (hier nicht tabellarisch dokumentiert). Auch der Hämoglobin-Gehalt des Blutes, Leukozytenzahl, B-Symptome, klinisches Stadium und die Anzahl der befallenen Areale (1 versus 2 Areale) waren ohne Einfluß auf die Entdeckung eines okkulten abdominellen Befalls. Kein Patient wies ein erniedrigtes Gesamteiweiß (< 6,2 g/dl), nur wenige eine erhöhte alkalische Phosphatase (> 220 U/l, n=15) oder ein erniedrigtes Hämoglobin (< 12 g/dl, n =20) auf (Tab. 7-8).

In einem multivariaten Modell (schrittweise logistische Regressionsanalyse) unter Einbeziehung der Variablen Alter, Geschlecht, Histologie, BSG, Karnofsky-Index, klinisches Stadium, Anzahl der befallenen Areale, Mediastinal- und linkszervikaler Befall waren Primärhistologie ($p = 0,04$), Karnofsky-Index ($p = 0,004$), Mediastinalbefall ($p = 0,009$) und linkszervikaler Befall ($p < 0,001$) signifikant mit der Diagnose eines abdominellen Befalls beim pathologischen Staging assoziiert. Eine statistisch grenzwertige Assoziation wiesen in diesem Modell das Geschlecht ($p = 0,08$) und die BSG ($p = 0,06$) auf (Tab. 9).

Tabelle 7: Anthropometrische und klinische Parameter in Abhängigkeit vom laparotomisch ermittelten abdominellen Befall

	abdomineller Befall				p*)
	nein		ja		
	n	%	n	%	
Alter > 40 Jahre					
nein	225	80,1%	56	19,9%	ns
ja	84	76,4%	26	23,6%	
Geschlecht					
männlich	186	74,4%	64	25,6%	p = 0,003
weiblich	123	87,2%	18	12,8%	
Histologie					
günstig (NS/LP)	208	83,5%	41	16,5%	p = 0,004
ungünstig (MC/LD)	101	71,1%	41	28,9%	
Karnofsky-Index					
< 10	35	64,8%	19	35,2%	p = 0,007
= 10	262	81,4%	60	18,6%	
BSG					
≤ 20 mmHg	238	81,0%	56	19,0%	ns
> 20 mmHg	71	73,2%	26	26,8%	
Leukozyten					
≤ 10000/mcl	246	78,3%	68	21,7%	ns
> 10000/mcl	63	81,8%	14	18,2%	
Hämoglobin					
≥ 12 g/dl	293	79,0%	78	21,0%	ns
< 12 g/dl	16	80,0%	4	20,0%	
Alk. Phosphatase					
≤ 220 U/l	297	79,0%	79	21,0%	ns
> 220 U/l	12	80,0%	3	20,0%	
B-Symptome					
nein	291	79,3%	76	20,7%	ns
ja	18	75,0%	6	25,0%	
Anzahl der Areale					
1 Areal.	162	77,9%	46	22,1%	ns
2 Areale	147	80,3%	36	19,7%	
CS					
I	156	80,0%	39	20,0%	ns
II	153	78,1%	43	21,9%	
PS					
I	156	100,0%			
II	153	100,0%			
III			71	100,0%	
IV			11	100,0%	

*) p-Wert in der univariaten logistischen Regressionsanalyse

Tabelle 8: Supradiaphragmaler Befall in Abhängigkeit vom laparotomisch ermittelten abdominellen Befall

	abdomineller Befall				p
	nein		ja		
	n	%	n	%	
Waldeyer re.					
nein	304	79,0%	81	21,0%	ns
ja	5	83,3%	1	16,7%	
Hochzervikal. re.					
nein	247	79,2%	65	20,8%	ns
ja	62	78,5%	17	21,5%	
Zervikal. re.					
nein	220	80,9%	52	19,1%	ns
ja	89	74,8%	30	25,2%	
Supraklavikulär re.					
nein	241	78,5%	66	21,5%	ns
ja	68	81,0%	16	19,0%	
Axillär re.					
nein	285	79,2%	75	20,8%	ns
ja	24	77,4%	7	22,6%	
Mediastinal.					
nein	196	74,5%	67	25,5%	p = 0,002
ja	113	88,3%	15	11,7%	
Lungenhilus re.					
nein	293	79,2%	77	20,8%	ns
ja	16	76,2%	5	23,8%	
Waldeyer li.					
nein	306	79,1%	81	20,9%	ns
ja	3	75,0%	1	25,0%	
Hochzervikal. li.					
nein	254	80,4%	62	19,6%	ns
ja	55	73,3%	20	26,7%	
Zervikal. li.					
nein	222	84,4%	41	15,6%	p < 0,001
ja	87	68,0%	41	32,0%	
Supraklavikulär li.					
nein	219	81,4%	50	18,6%	ns
ja	90	73,8%	32	26,2%	
Axillär li.					
nein	286	79,7%	73	20,3%	ns
ja	23	71,9%	9	28,1%	
Lungenhilus li.					
nein	297	79,0%	79	21,0%	ns
ja	12	80,0%	3	20,0%	

Tabelle 9: Ergebnisse der Regressionsanalysen

		-2 Log Likelihood	Regressions-koeffizient β	RR*)	p-Wert
Univariate Analyse					
Geschlecht					
männlich			-0,86 ± 0,29	1	p = 0,003
weiblich				0,43	
Histologie					
NS/LP			0,72 ± 0,25	1	p = 0,004
MC/LD				2,06	
Karnofsky-Index					
< 10			-0,86 ± 0,32	1	p = 0,007
= 10				0,42	
Mediastinal					
Nichtbefall			-0,95 ± 0,31	1	p = 0,002
Befall				0,39	
Zervikal. links					
Nichtbefall			0,94 ± 0,26	1	p < 0,001
Befall				2,6	
Multivariates Modell					
Schritt 0		386,60			
Schritt 1	Zervikal. links	370,65	0,92 ± 0,27		p < 0,001
Schritt 2	Mediastinal	361,11	-0,89 ± 0,34		p = 0,009
Schritt 3	Karnofsky	352,76	-1,00 ± 0,35		p = 0,004
Schritt 4	Histologie	348,52	0,57 ± 0,27		p = 0,04
	(BSG)				(p = 0,06)
	(Geschlecht)				(p = 0,08)

*) RR (Relatives Risiko) = exp(β)

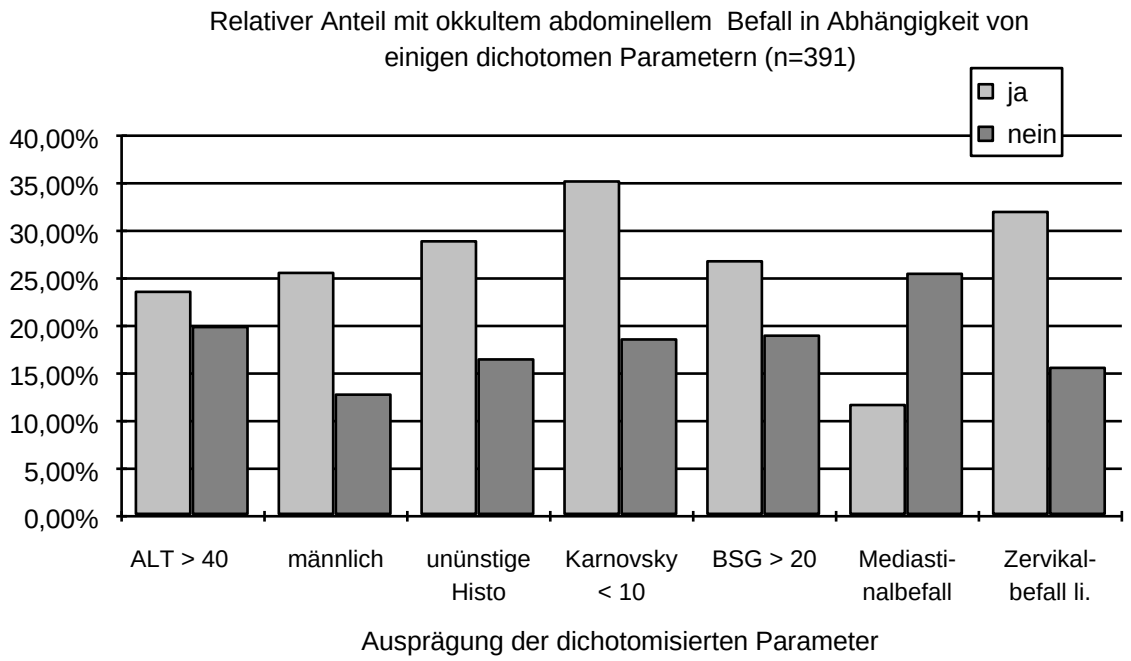
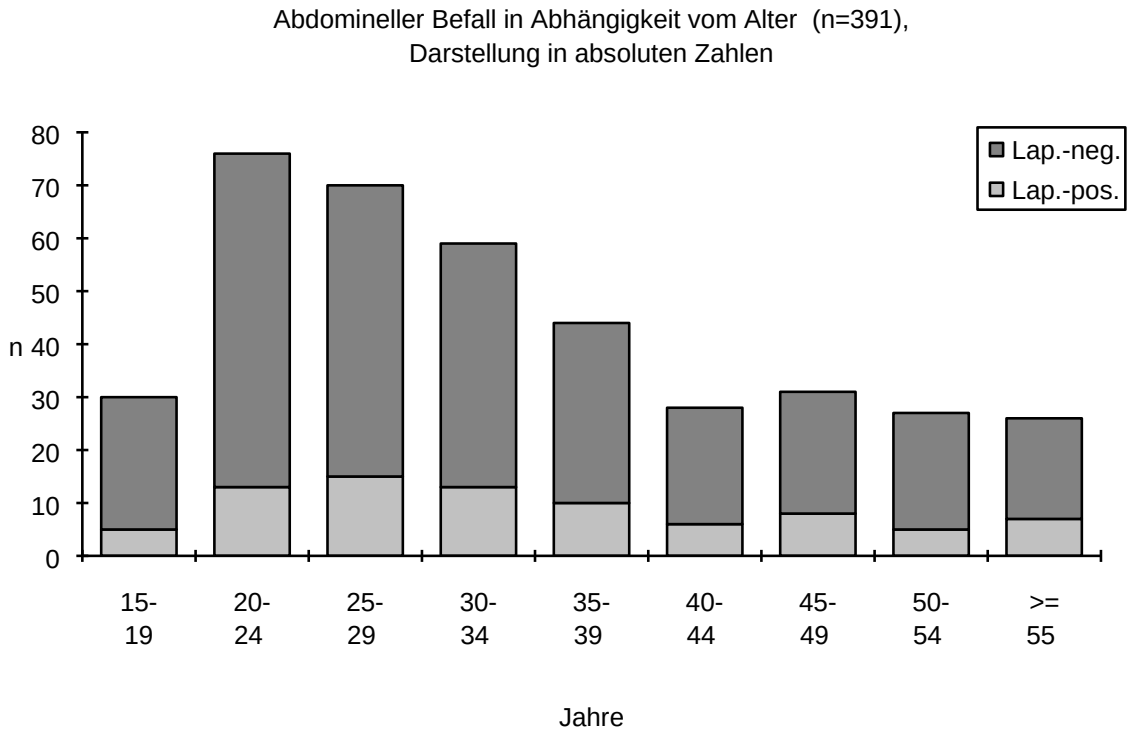
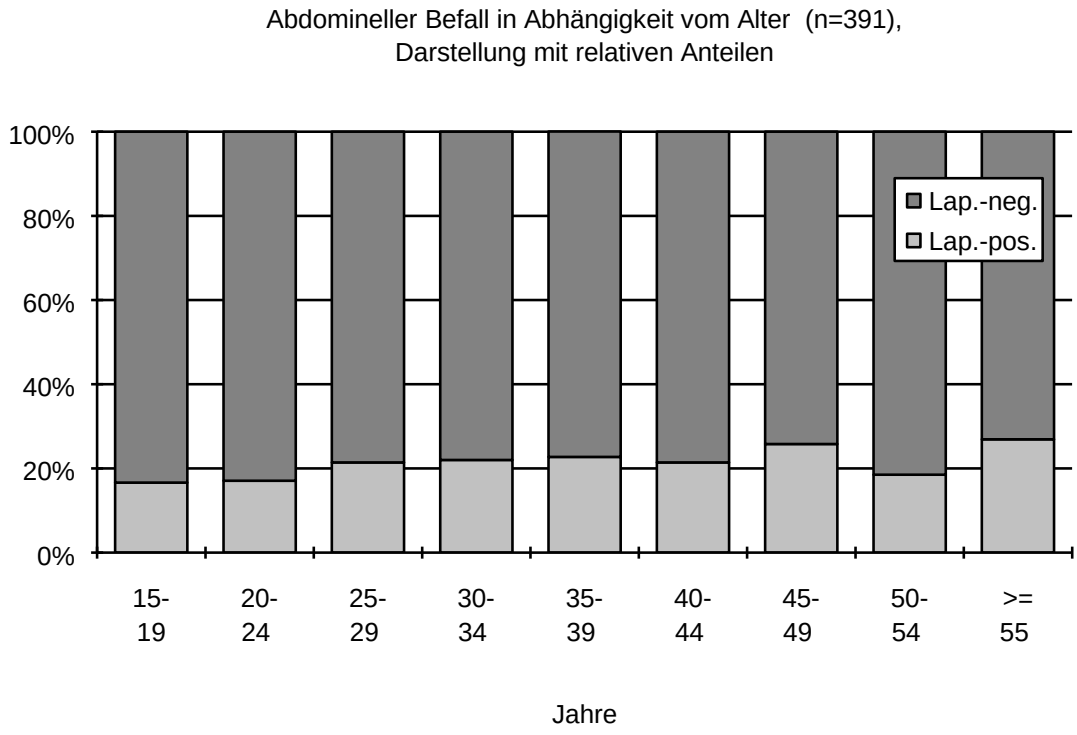


Abbildung 8





Abbildungen 9 und 10

Tabelle 10: Ergebnisse der diagnostischen Laparotomie in Abhängigkeit von klinischem Stadium und einigen klinischen Variablen

	CS I (n=195)				CS II (n=196)			
	n	PS I	PS III	PS IV	n	PS II	PS III	PS IV
ALTER (j)								
≤ 40	140	80,0%	17,9%	2,1%	141	80,1%	17,7%	2,1%
> 40	55	80,0%	16,4%	3,6%	55	72,7%	21,8%	5,5%
GESCHLECHT								
m	139	77,0%	20,1%	2,9%	111	71,2%	24,3%	4,5%
w	56	87,5%	10,7%	1,8%	85	87,1%	11,8%	1,2%
HISTOLOGIE								
günstig	117	84,6%	13,7%	1,7%	132	82,6%	15,9%	1,5%
ungünstig	78	73,1%	23,1%	3,8%	64	68,8%	25,0%	6,3%
KARNOFSKY								
< 10	23	69,6%	30,4%		31	61,3%	32,3%	6,5%
= 10	166	80,7%	16,3%	3,0%	156	82,1%	15,4%	2,6%
BSG								
≤ 20 mm	150	82,0%	15,3%	2,7%	144	79,9%	17,4%	2,8%
> 20 mm	45	73,3%	24,4%	2,2%	52	73,1%	23,1%	3,8%

In Abhängigkeit vom klinischen Stadium fanden sich für verschiedene klinische Parameter nur geringe Unterschiede in den Ergebnissen der Laparotomie (Tab. 10).

Betrachtet man die Häufigkeit eines abdominellen Befalls in Abhängigkeit von einzelnen supradiphragmalen Lymphknoten-Arealen, so fällt erneut die besondere Stellung des Mediastinums auf, welches den größten Anteil des Befalls von Areal C ausmacht (Tab. 11). Nicht nur bei alleinigem Befall, sondern auch in Kombination mit Areal A oder mit Areal B war der relative Anteil eines abdominellen Befalls unterdurchschnittlich groß (13,6%, 11,5% und 14,3%). Bei Kombination der Areale A und B fand sich dagegen ein überdurchschnittlich hoher Anteil okkulter infradiaphragmaler Lymphome (30,0%).

Tabelle 11: Rate des abdominellen Befalls in Abhängigkeit von supradiaphragmal befallenen Lymphknotenarealen

Areal(e)	Regionen	n	% abdomineller Befall
nur Areal. A	rechte Halsseite und rechte Clavikula	80	22,5%
nur Areal. B	linke Halsseite und linke Clavikula	81	24,7%
nur Areal. A & B		40	30,0%
nur Areal. C	Mediastinum und Lungenhili bds.	22	13,6%
nur Areal. A & C		52	11,5%
nur Areal. B & C		56	14,3%
nur Areal. D	rechte Axilla	16	18,8%
nur Areal. E	linke Axilla	9	22,2%

4.2 Assoziationen prognostisch relevanter Variablen

In einem hierarchisch loglinearen Modell unter Einbeziehung der dichotomen Variablen Geschlecht, Histologie, Karnofsky-Index, Mediastinalbefall, linkszervikaler Befall und BSG fanden sich zwischen einigen dieser Parameter signifikante partielle Assoziationen (Tab. 12).

- Männliche Patienten wiesen häufiger eine ungünstige Histologie (MC/LD) auf als weibliche (43,2% versus 24,1%, p = 0,002).
- Weibliche Patienten wiesen häufiger einen Mediastinalbefall auf als männliche (46,8 versus 24,8%, p = 0,006).
- Bei günstiger Histologie war häufiger das Mediastinum befallen als bei ungünstiger (39,8 versus 20,4%, p = 0,003).
- Bei niedrigem Karnofsky-Index war häufiger die BSG erhöht als bei normalem Index (38,9% versus 22,0%, p = 0,01).
- Patienten mit Mediastinalbefall wiesen seltener einen linkszervikalen Befall auf als die ohne Mediastinalbefall (23,4% versus 37,3%, p = 0,02).

Tabelle 12: Partielle Assoziationen in einem hierarchisch loglinearen Modell

	Geschlecht	Histologie	Karnofsky	BSG > 20	Mediastinal	Zervikal. li.
Geschlecht	-	p = 0,002			p = 0,006	
Histologie	p = 0,002	-			p = 0,003	
Karnofsky			-	p = 0,01		
BSG > 20			p = 0,01	-		
Mediastinal	p = 0,006	p = 0,003			-	p = 0,02
Zervikal. li.					p = 0,02	-

Anm.: Die leeren Felder bezeichnen nicht signifikante Assoziationen

4.3 Wahrscheinlichkeit abdominellen Befalls

Mit Hilfe der in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse ermittelten Koeffizienten der signifikanten 4 Parameter Histologie, Karnofsky-Index, Mediastinalbefall und linkszervikaler Befall ließ sich für jeden Patienten des durch Kombination der Ausprägungen dieser Parameter charakterisierten Subkollektivs das relative Risiko eines abdominellen Befalls berechnen. In Tabelle 13 wurden diese so berechneten Werte („vorausgesagter Wert“) den im hier analysierten Kollektiv beobachteten Werten gegenübergestellt. In kleinen Subkollektiven ist die Abweichung der beiden Werte zum Teil recht groß, in den größeren jedoch überwiegend recht klein. Im Subkollektiv (n=55) mit einem Karnofsky-Index = 10, einer günstigen Histologie (NS/LP), Vorliegen eines Mediastinalbefalls und fehlendem linkszervikalem Befall ist danach sowohl das berechnete als auch das beobachtete Risiko mit 6% am geringsten, während es für Patienten (n=11) mit einem Karnofsky-Index < 10, einer ungünstigen Histologie (MS/LD), fehlendem Mediastinalbefall und Vorliegen eines linkszervikalen Befalls am größten ist (73% bzw. 65%) (Tab. 13).

Tabelle 13: Beobachteter und rechnerisch vorausgesagter Wert für bestimmte Parameterkonstellationen

Nr.	Karnofsky-Index	Histologie	Mediastinal	Zervikal. li.	Anzahl n	beobachteter Wert	vorausgesagter Wert
1	KI = 10	NS/LP	Med +	Zerv -	55	0,06	0,06
2	KI = 10	MC/LD	Med +	Zerv -	20	0,15	0,10
3	KI = 10	NS/LP	Med -	Zerv -	85	0,13	0,13
4	KI = 10	NS/LP	Med +	Zerv +	21	0,14	0,14
5	KI < 10	NS/LP	Med +	Zerv -	16	0,06	0,15
6	KI = 10	MC/LD	Med -	Zerv -	56	0,23	0,21
7	KI = 10	MC/LD	Med +	Zerv +	5	0,40	0,22
8	KI < 10	MC/LD	Med +	Zerv -	3	1,00	0,23
9	KI = 10	NS/LP	Med -	Zerv +	42	0,31	0,28
10	KI < 10	NS/LP	Med -	Zerv -	12	0,33	0,30
11	KI < 10	NS/LP	Med +	Zerv +	2	0,50	0,30
12	KI = 10	MC/LD	Med -	Zerv +	38	0,32	0,41
13	KI < 10	MC/LD	Med -	Zerv -	6	0,50	0,43
14	KI < 10	NS/LP	Med -	Zerv +	4	0,50	0,51
15	KI < 10	MC/LD	Med -	Zerv +	11	0,73	0,65

In einem weiteren Schritt wurden Subkollektive mit einem hohen und einem niedrigen Anteil abdominellen Befalls durch die Kombination der Ausprägungen von nur zwei bzw. drei Parametern ermittelt. In diese Überlegungen wurden die sechs in der Regres-

sionsanalyse signifikanten bzw. grenzwertig signifikanten Parameter aufgenommen. Bei der Wahl der Kombinationen wurden die im loglinearen Modell signifikanten Assoziationen von BSG und Karnofsky-Index und von Geschlecht und Histologie berücksichtigt. In einem ersten Durchgang wurden alle Kombinationen aus linkszervikalem Befall, Karnofsky-Index, Mediastinalbefall und Histologie analysiert, in einem zweiten wurden Karnofsky-Index durch BSG und Histologie durch Geschlecht ersetzt (Tab. 14-15, Abb. 11-14).

4.3.1 Niedrigrisikogruppen

Werden die Kriterien

- minimale Größe des Subkollektivs von 15% des Gesamtkollektivs - 15% entsprechen 59 Patienten - und
- maximaler Anteil an laparotomiepositiven Patienten von 9%

angelegt, so ergeben sich sieben Kombinationsmöglichkeiten zur Ermittlung von Subkollektiven mit einem niedrigen Anteil laparotomiepositiver Patienten:

1. kein linkszerikaler Befall und weiblich (n=103; 8,7%),
2. Mediastinalbefall und BSG ≤ 20 mmHg (n=87; 8,0%),
3. kein linkszerikaler Befall, BSG ≤ 20 mmHg und weiblich (n=65; 6,2%),
4. kein linkszervikaler Befall, Mediastinalbefall und BSG ≤ 20 mmHg (n=67; 4,5%),
5. kein linkszervikaler Befall, Mediastinalbefall und Karnofsky-Index = 10 (n=75; 8,0%),
6. kein linkszervikaler Befall, Mediastinalbefall und günstige Histologie (n=75; 8,0%),
7. Karnofsky-Index = 10, Mediastinalbefall und günstige Histologie (n=76; 7,9%).

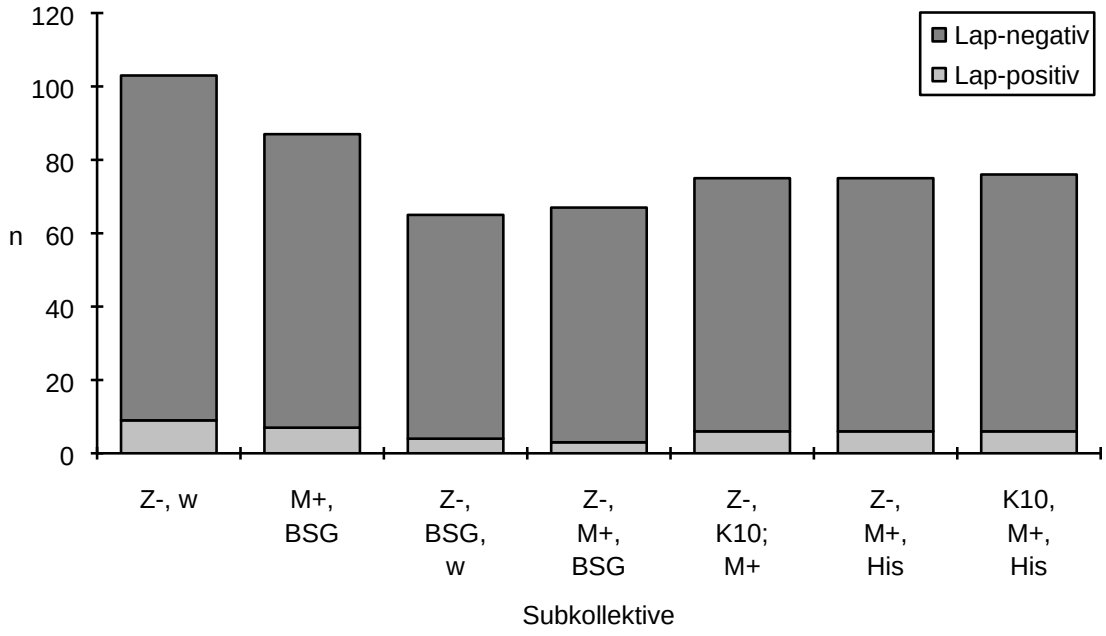
Danach erweist sich als günstigste Zweierkombination die Variante 2 und als günstigste Dreierkombination die Variante 4 (Abb. 11-12).

Tabelle 14: Niedrigrisikogruppen (absteigend sortiert nach rel. Anteil mit abdominellem Befall)

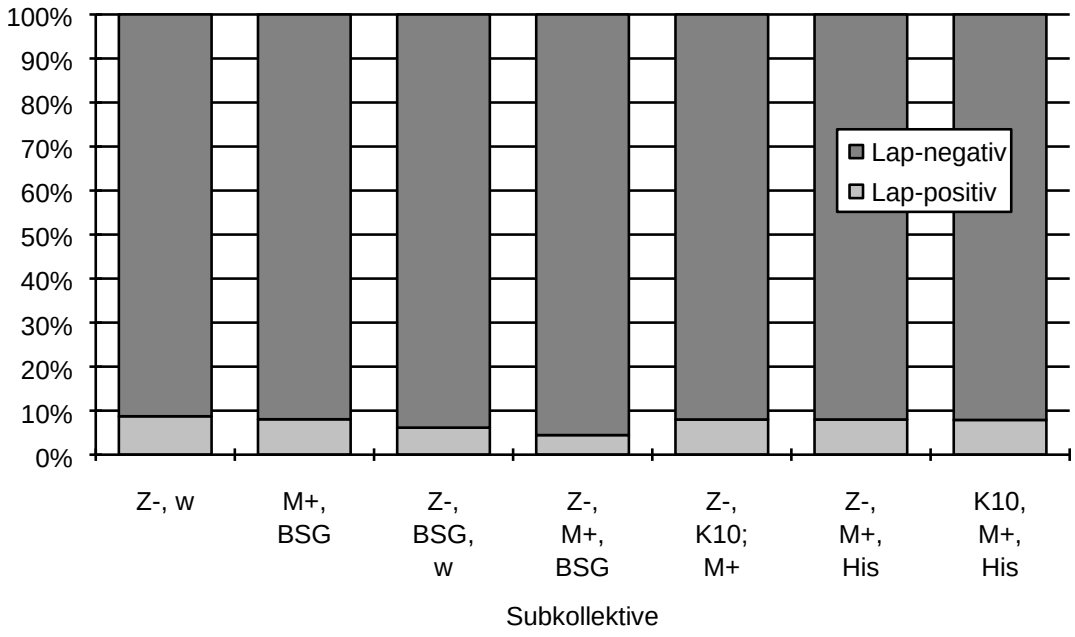
	n (Var)	Variable und Ausprägung						n (Pat)	% abdom. Befall
		Zervik. li.	Karnof -sky	Medias	Histo	BSG	Gesch.		
alle Patienten								391	21,0%
	1					≤ 20		294	19,00%
	1		10					322	18,60%
	1				NS/LP			249	16.50%
	1	(-)						103	15,60%
	1						w	141	12,80%
	1			(+)				128	11,70%
kein li.-zerv. Bef.	2		10		NS/LP			203	14,80%
Medias.-Befall	2	(-)	10					216	13,90%
Karnofsky = 10	2	(-)			NS/LP			177	12,40%
günstige Histo	2		10	(+)				201	10,90%
	2			(+)	NS/LP			99	10,10%
	3	(-)	10		NS/LP			140	10,00%
	2	(-)		(+)				98	9,20%
	3	(-)	10	(+)				75	8,00%
	3	(-)		(+)	NS/LP			75	8,00%
	3		10	(+)	NS/LP			76	7,90%
	4	(-)	10	(+)	NS/LP			55	5,50%
kein li.-zerv. Bef.	2	(-)				≤ 20		197	12,70%
Medias.-Befall	2					≤ 20	w	102	9,80%
BSG ≤ 20	2	(-)		(+)				98	9,20%
weiblich	2			(+)			w	66	9,10%
	2	(-)					w	103	8,70%
	2			(+)		≤ 20		87	8,00%
	3			(+)		≤ 20	w	44	6,80%
	3	(-)				≤ 20	w	65	6,20%
	3	(-)		(+)			w	51	5,90%
	3	(-)		(+)		≤ 20		67	4,50%
	4	(-)		(+)		≤ 20	w	32	0,00%

n (Var): Anzahl der berücksichtigten Variablen zur Selektion des Subkollektivs
n (Pat): Anzahl der Patienten im Subkollektiv

NIEDRIGRISIKOGRUPPEN (Anzahl)
Anteil mit abdominellem Befall in der Laparotomie in verschiedenen Subkollektiven mit einer Mindestgröße von 59 Patienten und einem maximalen Anteil Lap-Positiver von 9%



NIEDRIGRISIKOGRUPPEN (%)
Anteil mit abdominellem Befall in der Laparotomie in verschiedenen Subkollektiven mit einer Mindestgröße von 59 Patienten und einem maximalen Anteil Lap-Positiver von 9%



Abbildungen 11 und 12

4.3.2 Hochrisikogruppen

Werden die Kriterien

- minimale Größe des Subkollektivs von 15% des Gesamtkollektivs - 15% entsprechen 59 Patienten - und
- minimaler Anteil an laparotomiepostiven Patienten von 35 %

angelegt, so ergeben sich vier Kombinationsmöglichkeiten zur Ermittlung von Subkollektiven mit einem hohen Anteil laparotomiepositiver Patienten (Abb. 13-14):

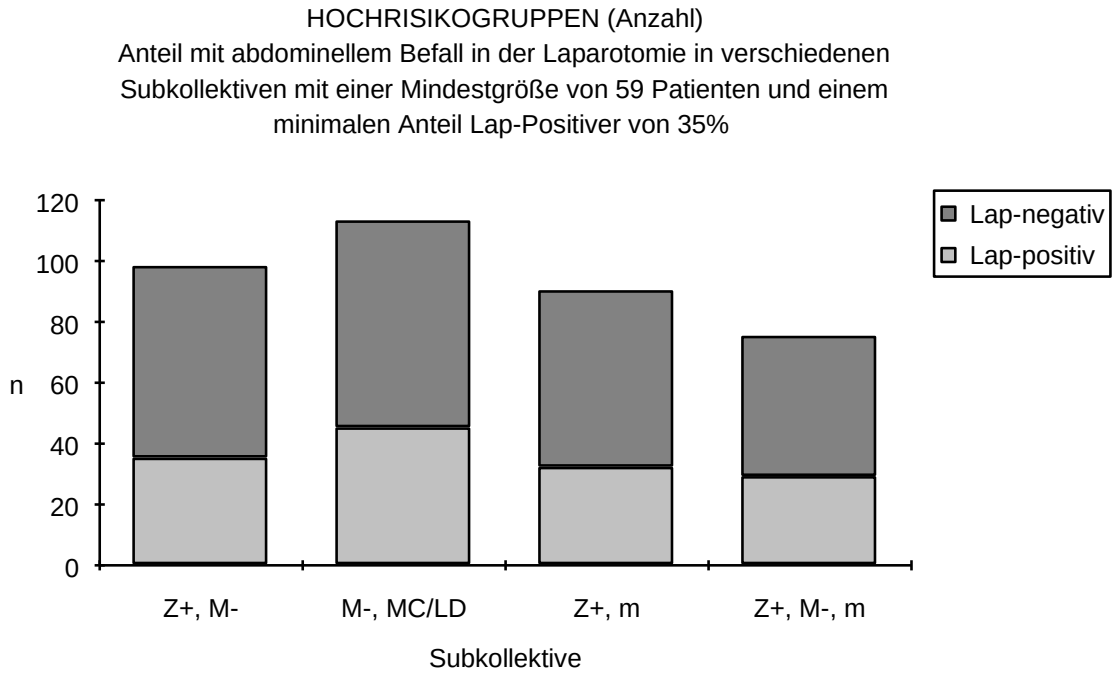
1. linkszervikaler Befall und kein Mediastinalbefall (n=98; 35,7%),
2. kein Mediastinalbefall und ungünstige Histologie (n=113; 39,9%),
3. linkszervikaler Befall und männliches Geschlecht (n=90; 35,6%),
4. linkszervikaler Befall, kein Mediastinalbefall und männliches Geschlecht (n=75; 38,7%).

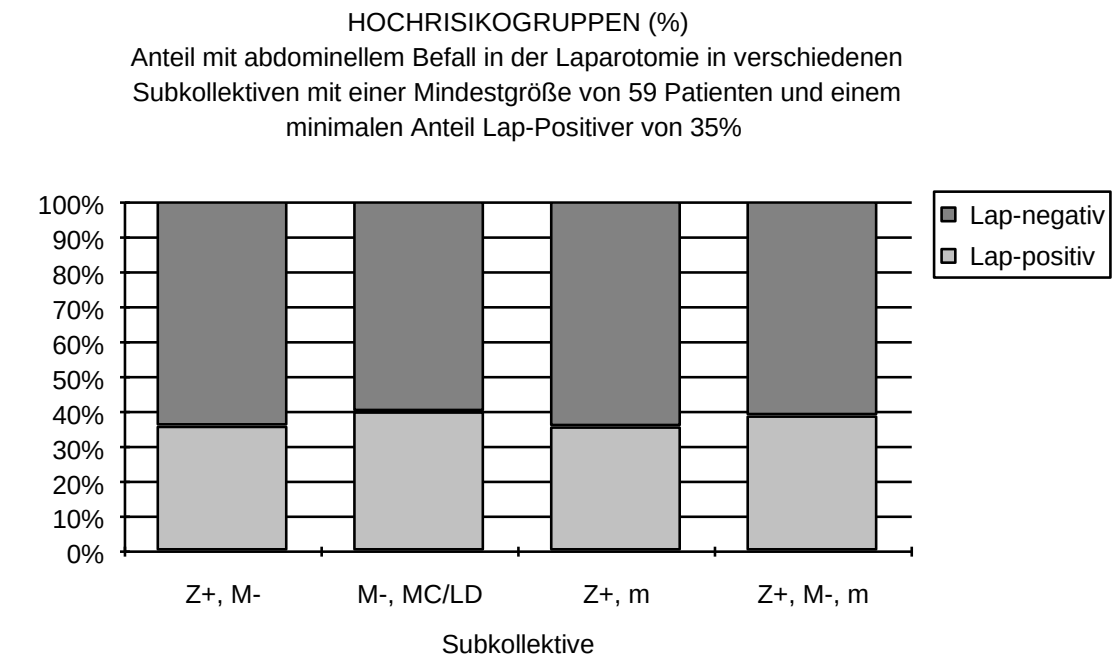
Alle diese Kombinationen waren mit einem laparotomiepositiven Anteil von 35% bis 40% assoziiert. Es bestanden einige Kombinationsmöglichkeiten, die zu sehr hohen abdominellen Befällen über 60% führten, alle unter Einschluß eines niedrigen Karnofsky-Indexs. Die Kollektivgröße lag jedoch sämtlich deutlich unter 5% - entsprechend 19,5 Fälle - des Gesamtkollektivs, vor allem weil der Karnofsky-Index nur relativ selten erniedrigt war (n=54; 13,8% von 391).

Tabelle 15: Hochrisikogruppen (aufsteigend sortiert nach rel. Anteil mit abdominellem Befall)

Kombination	n (Var)	Variable und Ausprägung						n (Pat)	% abdom. Befall
		Zervik. li.	Karnof -sky	Medias	Histo	BSG	Gesch.		
alle Patienten								391	21,0%
	1			(-)				263	25,50%
	1						m	250	25,60%
	1					> 20		97	26,80%
	1				MC/LD			142	28.90%
	1	(+)						128	32,00%
	1		< 10					54	35,20%
Zerv. li - Befall	2	(+)		(-)				98	35,70%
kein Med.-Befall	2	(+)			MC/LD			56	39,30%
Karnofsky ≤ 10	2			(-)	MC/LD			113	39,90%
ungünstige Histo	3	(+)		(-)	MC/LD			50	40,00%
	2		< 10	(-)				33	51,50%
	2		< 10		MC/LD			20	55,00%
	2	(+)	< 10					17	64,70%
	3		< 10	(-)	MC/LD			17	64,70%
	3	(+)	< 10	(-)				15	66,70%
	3	(+)	< 10		MC/LD			11	72,70%
	4	(+)	< 10	(-)	MC/LD			11	72,70%
Zerv. li - Befall	2			(-)			m	188	29,30%
kein Med.-Befall	3	(+)				> 20	m	23	30,40%
BSG > 20	2					> 20	m	58	31,00%
männlich	4	(+)		(-)		> 20	m	16	31,30%
	2			(-)		> 20		56	32,10%
	2	(+)				> 20		31	32,30%
	3			(-)		> 20	m	39	33,30%
	2	(+)					m	90	35,60%
	2	(+)		(-)				98	35,70%
	3	(+)		(-)		> 20		21	38,10%
	3	(+)		(-)			m	75	38,70%

n (Var): Anzahl der berücksichtigten Variablen zur Selektion des Subkollektivs
n (Pat): Anzahl der Patienten im Subkollektiv





Abbildungen 13 und 14

4.4 Befallsmuster

Mit jeweils etwa der Hälfte der Fälle (47,1% bzw. 50,1%) waren die linke und rechte Rachenring-/Halsseite (Areal A bzw. B) im untersuchten Kollektiv am häufigsten befallen (Tab. 16, Abb. 16). Mediastinum und Lungenhilus (Areal C) folgten mit einem Befall in etwa einem Drittel aller Fälle (33,5%). Nur in 3 von 131 Fällen (2,3%) war das Mediastinum bei Befall von Areal C nicht betroffen. Rechte und linke Axilla wiesen einen Befall in etwa 8% aller Fälle auf. Supradiaphragmal fand sich bei Betrachtung der Areale bezüglich der Häufigkeiten kein relevanter Körperseiten-Unterschied.

Tabelle 16: Befallshäufigkeiten in Arealen und Lokalisationen

Areal			Lokalisation		
	n	% von 391		n	% von 391
Areal A	184	47,1%	Waldeyer re.	6	1,5%
			Hochzervikal. re.	79	20,2%
			Zervikal. re.	119	30,4%
			Supra- bzw. infraklavik. re.	84	21,5%
Areal B	196	50,1%	Waldeyer li.	4	1,0%
			Hochzervikal. li.	75	19,2%
			Zervikal. li.	128	32,7%
			Supra- bzw. infraklavik. li.	122	31,2%
Areal C	131	33,5%	Mediastinum	128	32,7%
			Lungenhilus re.	21	5,4%
			Lungenhilus li.	15	3,8%
Areal D	31	7,9%	Axillär re.	31	7,9%
Areal E	32	8,2%	Axillär li.	32	8,2%
Areal F	80	20,5%	Milz	71	18,2%
			Milzhilus	28	7,2%
			Leber	11	2,8%
			Leberhilus	24	6,1%
Areal G	19	4,9%	Mesenterial	6	1,5%
			Paraaortal	14	3,6%
Areal H	2	0,5%	Iliakal. re.	2	0,5%
Areal I	1	0,3%	Iliakal. li.	1	0,3%

Die mit Abstand häufigste infradiaphragmal. befallene Lokalisation war die Milz (18,2%), gefolgt von Milzhilus (7,2%) und Leberhilus (6,1%). Die Leber war in 2,8% der Fälle, mesenteriale Lymphknoten in 1,5% und paraaortale Lymphknoten in 3,6% betroffen. Ein iliakaler Befall fand sich nur in insgesamt 3 Fällen (0,8%).

In 35,4% (29/82) aller infradiaphragmalen Befälle war die Milz allein und in weiteren 12,2% (10/82) nur Milz und Milzhilus betroffen, so daß in nahezu der Hälfte aller Fälle (47,6%) okkulten abdominellen Befalls allein die Milzregion infradiaphragmale Lym-

phome aufwies. Bei einem Befall der Milzregion waren in 43,7% der Fälle (31 von 71) weitere infradiaphragmale Regionen betroffen.

Bei 11 von 82 Patienten (13,4%) war die Milz nicht betroffen. 2 Fälle wiesen einen isolierten Leberbefall, 4 einen isolierten Befall des Leberhilus, jeweils 1 Fall einen isolierten Mesenterial-, einen isolierten Paraaortal- und einen isolierten Milzhilusbefall auf. Jeweils einmal fand sich eine Kombination aus Paraaortal- und Leberhilusbefall bzw. aus Leberhilus- und Milzhilusbefall ohne gleichzeitigen Milzbefall (Tab. 17, Abb. 16).

Tabelle 17: Infradiaphragmale Befallsmuster, halbgrafische Darstellung (n=82)

Gesamt (●)	Gesamt (n)	Leber	Leberh.	Milz	Milzh.	Mesen.	Para.	Ilia. re.	Ilia. li.
●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●● ●●●●●●●●●	29			◆					
●●●●●●●●●●	10			◆	◆				
●●●●●●	6		◆	◆	◆				
●●●●	4		◆						
●●●●	4		◆	◆					
●●●●	4		◆				◆		
●●●	3	◆		◆					
●●●	3		◆	◆	◆		◆		
●●●	3	◆		◆			◆		
●●	2	◆							
●	1			◆	◆	◆			
●	1	◆	◆	◆					
●	1			◆					◆
●	1					◆			
●	1		◆	◆	◆	◆			
●	1				◆				
●	1						◆		
●	1			◆	◆		◆		
●	1		◆		◆		◆		
●	1			◆		◆			
●	1	◆		◆	◆	◆			
●	1		◆	◆	◆			◆	
●	1	◆	◆	◆	◆				
●	1	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	
Gesamt	82	11	24	71	28	6	14	2	1

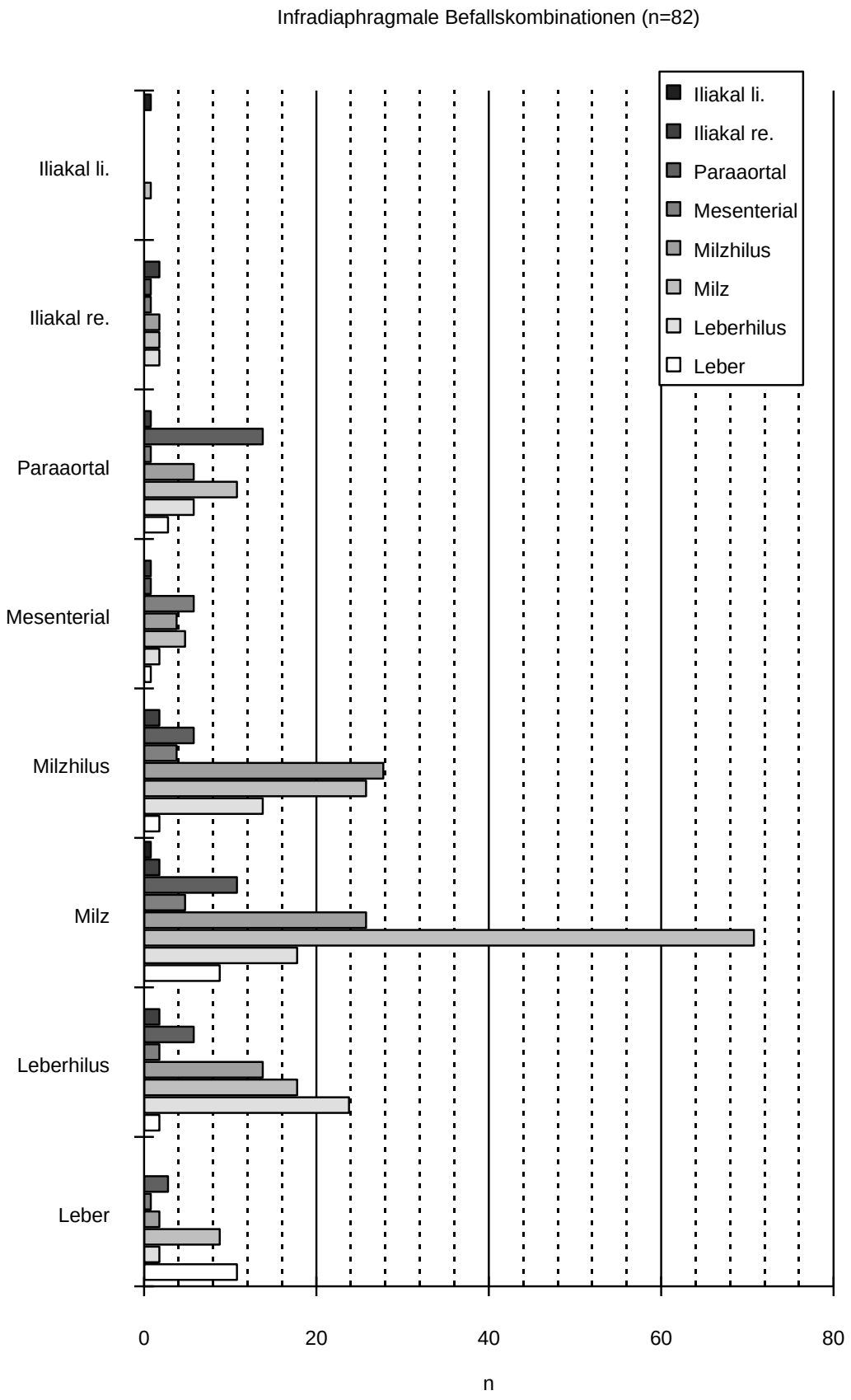


Abbildung 15

Da in die Auswertung per definitionem nur Patienten mit maximal. zwei supradiaphragmal befallenen Arealen eingingen, waren die Korrelationen zwischen den supradiaphragmal befallenen Arealen naturgemäß sämtlich negativ, die geschätzten relativen Risiken kleiner als 1 (Abb. 16). Für einige Assoziationen ließ sich nur deshalb keine Odds Ratio angegeben, weil bei der Berechnung des Kreuzproduktverhältnisses eines der vier Felder unbesetzt war (Areal A/E und Areal C/E).

Infradiaphragmal wurden die Korrelationen nicht zwischen den Arealen, sondern zwischen den einzelnen Lokalisationen untersucht. Hier fanden sich überwiegend signifikante positive Assoziationen mit hohen relativen Risiken bei - wegen der geringen Zahlen - überwiegend großen Konfidenzintervallen (Tab. 18, Abb. 16).

Bei der Untersuchung der Assoziationen zwischen supradiaphragmalen Arealen und infradiaphragmalen Lokalisationen fand sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Regressionsanalyse eine signifikante negative Korrelation zwischen Areal C (Mediastinum und Lungenhilus) und der wichtigsten abdominellen Lokalisation Milz. Die Korrelation zwischen Areal B, welche die in der Regressionsanalyse auffällige linkszervikale Lokalisation einschließt, und Milz war dahingegen nicht signifikant (p = 0,12; OR: 1,9; KI: 0,8-4,1).

Tabelle 18: Chancenverhältnisse (Odds Ratio) und 95%-Konfidenzintervalle für die Assoziation des Befalls von jeweils zwei infradiaphragmalen Lokalisationen

	Milz	Milzhilus	Leber	Leberhilus	Mesenterial/ Paraaortal	Iliakal
Milz		91,9 (21,1-400,2)	23,1 (4,9-109,4)	17,8 (6,7-46,8)	21,2 (6,8-66,1)	-
Milzhilus	91,9 (21,1-400,2)		3,0 (0,6-14,7)	35,3 (13,4-93,3)	16,7 (6,1-46,0)	27,8 (2,4-317,3)
Leber	23,1 (4,9-109,4)	3,0 (0,6-14,7)		3,6 (0,7-17,8)	13,9 (3,7-52,7)	-
Leberhilus	17,8 (6,7-46,8)	35,3 (13,4-93,3)	3,6 (0,7-17,8)		12,2 (4,3-34,9)	33,3 (2,9-381,3)
Mesenterial/ Paraaortoal	21,2 (6,8-66,1)	16,7 (6,1-46,0)	13,9 (3,7-52,7)	12,2 (4,3-34,9)		10,3 (0,9-118,7)
Iliakal	-	27,8 (2,4-317,3)	-	33,3 (2,9-381,3)	10,3 (0,9-118,7)	

Das Chancenverhältnis ist signifikant, wenn das Konfidenzintervall nicht die 1 einschließt.

alle Patienten (n=391)

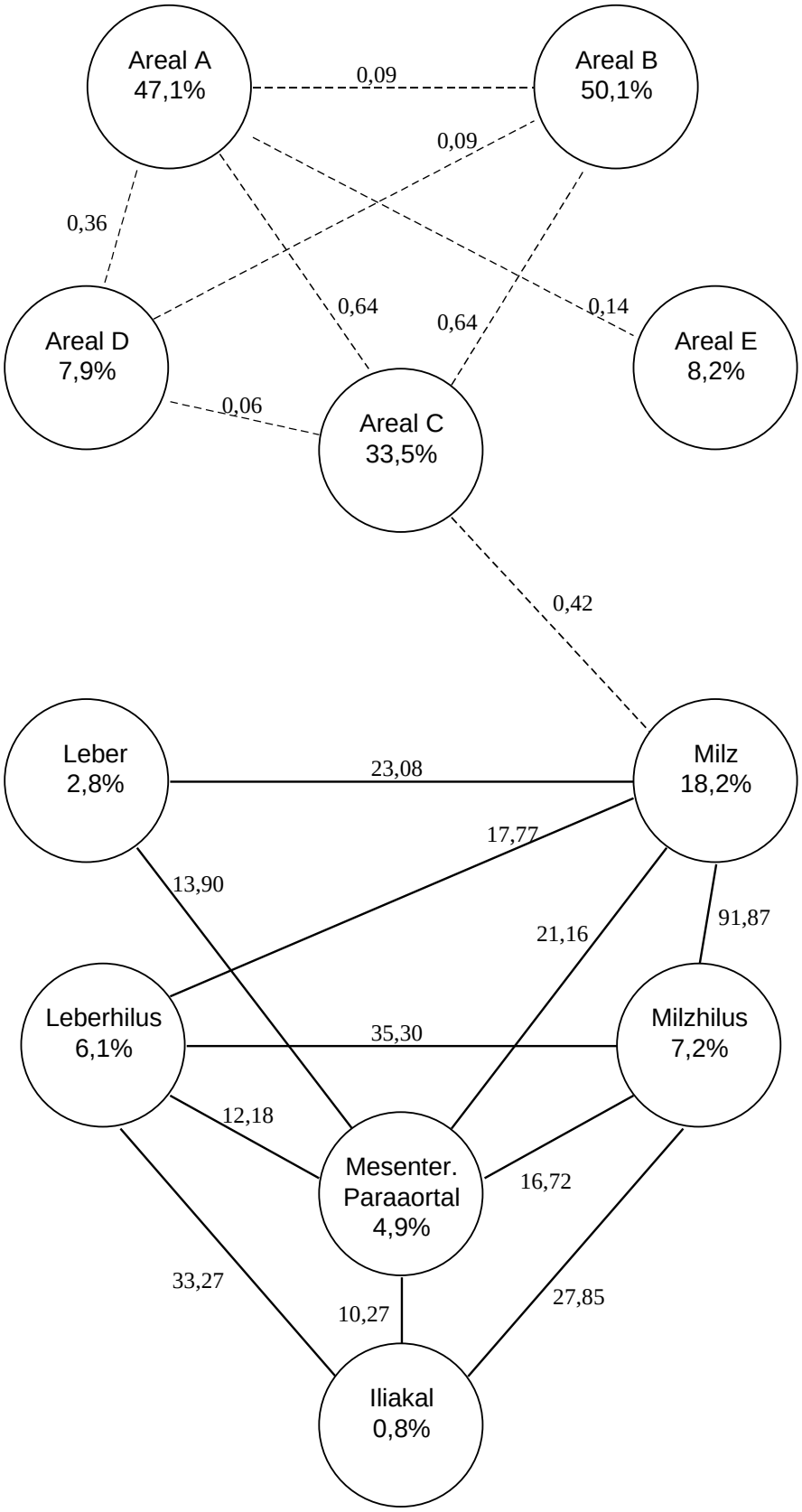


Abbildung 16 (Anm.: Durchgängige Linien repräsentieren positive, unterbrochene Linien negative Assoziationen. An die Linien sind Chancenverhältnisse (OR) geschrieben, wenn die Assoziationen statistisch signifikant waren ($p < 0,05$).)

4.5 Nebenwirkungen der Laparotomie

Da ein laparotomiebedingter Todesfall nicht für die Aufnahme in die HD4-6 Studie qualifizierte, war die laparotomiebedingte Letalität im untersuchten Kollektiv gleich Null.

Die laparotomiebedingte Morbidität lag bei 7,7%. In 1,3% wurde ein postoperativer Ileus gemeldet, in 3,3% ein Wundinfekt, in 1,3% eine postoperative Blutung, in 0,3% eine Thromboembolie und in 2,8% sonstige Nebenwirkungen (Tab. 19).

Tabelle 19: Nebenwirkungen der Laparotomie

Nebenwirkung	n	%
Ileus	5	1,3%
Wundinfekt	13	3,3%
Postoperative Blutung	5	1,3%
Thromboembolie	1	0,3%
Sonstige Nebenwirkungen	11	2,8%
Alle Nebenwirkungen*)	30	7,7%

**) wegen Mehrfachnennungen kleiner als die Summe aller einzeln aufgeführten Nebenwirkungen*

5 Ergebnisse II

5.1 Abschätzung der Parameterausprägungen

Im folgenden werden zunächst die untersten, die plausibelsten und die obersten Abschätzungen für die Ausprägungen der 11 in die Modellgleichung (Kap. 3) eingehenden Parameter, die sich aus der Beschäftigung mit der verfügbaren Literatur ergaben, als Annahmen angegeben.

Die Annahmen werden jeweils begründet. Die tabellarisch wiedergegebenen therapeutischen Ergebnisse verschiedener Studiengruppen können wegen der Verschiedenheit der Therapieregime nicht viel mehr als einen Anhaltspunkt für die Begründung der Annahmen bieten (vgl. insbesondere Kap. 6.2.3.1). Die konsequente Trennung von reiner Chemotherapie, Chemotherapie plus IF-Strahlentherapie und Chemotherapie und EF-Strahlentherapie gestaltete sich im Einzelfall schwierig, ist allerdings - wie die Begründungen für die Abschätzungen zeigen - für die hier vorgenommene Fragestellung nicht von relevanter Bedeutung. Im Anhang finden sich ausführlichere Tabellen als die hier präsentierten mit detaillierteren Kommentaren (siehe Kap. 9.3). In den Tabellen zur Anwendung kommende Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis der Arbeit erläutert (siehe Seite V).

5.1.1 Laparotomiebedingte Letalität

Annahme für die untere Abschätzung 0,5%, für den plausibelsten Wert 1,5% und für die obere Abschätzung 3%.

Begründung: Mauch und Somers (1992) schätzten die Laparotomie-Letalität in erfahrenen Zentren auf 0,5% und die Rate schwerer Komplikationen wie Wundabszesse, subphrenische Abszesse und Blasenobstruktionen auf 3% [186]. Die Rate dieser Komplikationen mag ihrer Ansicht nach jedoch in Zentren, in denen die Staging-Laparotomie keine Routine darstelle, höher liegen.

Tabelle 20: Laparotomiebedingte Letalität und Morbidität

Quelle	(Pat.) n	Komplikat. n	Kompl. %	Schwere Kompl. %	Todesfälle %
Sterchi 1980	123	17	14,0%	5,6%	
Martin 1982	315	25		7,9%	
Taylor 1985	825	79	9,6%	9,6%	0,1%
Mauch 1990	692			2,9%	0,3%
Rutherford 1980 (Metanalyse)	1998			6,4%	0,5% Spanne: 0-3%
Carde 1993	134				2,2%
Muskat 1991	193		18%	8%	
Kaiser 1981	58		22%	13%	
Pfau 1991	224	26	11,6%		

Auch Kinsella und Glatstein (1983) schätzten die Operationsletalitätsrate auf 0,5% mit schweren Komplikationen in weniger als 5% und leichten Komplikationen in 10-15% [146].

In der Studie von Carde et al. (1993), in der Laparotomie und angepaßte Behandlung gegen eine Stadieneinteilung ohne Laparotomie randomisiert verglichen wurde, trugen die 3 laparotomiebedingten Todesfälle (2,2%) zu der schlechteren FFP-Rate der ersten Gruppe bei [43].

Bei niedrigen angegebenen Raten für die Operationsletalität ist von einem Selektionsbias auszugehen. Die EORTC-Rate von 2,2% mag vielleicht ein wenig hoch erscheinen, ein Wert von 0,5% in erfahrenen Zentren ist nicht zu verallgemeinern, wenn die diagnostische Laparotomie dezentral in verschiedenen Häusern durchgeführt wird.

5.1.2 Laparotomiebedingte therapierelevante Höhereinstufung

Annahme für die untere Abschätzung 18%, für den plausibelsten Wert 21% und für die obere Abschätzung 24%.

Tabelle 21: Therapierelevante Korrektur nach diagnostischer Laparotomie in frühen klinischen Stadien

Gruppe	*Quelle (Erstautor)*	*Stadium*	*Zeit*	*n*	*Upstaging (PS III-IV)*
IDHD	Henry-Amar 1990	CS IA	1960-87	1.169	24,6 %
IDHD	Henry-Amar 1990	CS IIA	"	2.141	28,0 %
IDHD	Henry-Amar 1990	CS IB+IIB	"	739	32,7 %
	Sterchi 1980	CS I-II	1969-78	76	27,6%
Mayo	Martin 1982	CS I-II	1967-79	255	29,8%
	Trotter 1985	CS I-II	1943-83	194	29,8%
Stanford	Taylor 1985	CS I-II	1968-80	579	28,5%
Manchester	Pantelides 1989	CS I-II	1983-87	50	34%
	Aragon de la Cruz 1989	CS I-II	1970-83	341	27%
Stanford	Leibenhaupt 1989	CS I	1968-86	137	20%
Stanford	Leibenhaupt 1989	CS II	"	778	30%
Joint Center	Mauch 1990	CS IA+IIA	1969-86	444	21%
Joint Center	Mauch 1990	CS IB+IIB	"	108	34%
EORTC (H6F)	Carde 1993	CS I-II (günstig)	1982-88	126	33%
	Mendenhall 1993	CS I-II	1986-91	181	27%
Australien	Pendlebury 1994	CS I-II	1979-88	54	20%
DHSG (HD4-6)	eigene Beobachtung	CS I-II (limitiert)	1988-93	391	21%

-

Begründung: Nach der eigenen Analyse der HD4-6-Studiengeneration ergab sich für limitierte Stadien eine therapierelevante Korrektur in 21%, eine Zahl, die etwa der von Mauch (1990) für symptomfreie Patienten in frühen klinischen Stadien oder der von Leibenhaupt (1989) für das klinische Stadium I entspricht. Raten von größer als 25%, wie sie in der Literatur für frühe klinische Stadien gefunden werden, sind für die nach der Definition der DHSG limitierte Stadien nicht zu erwarten, da viele Patienten in frühen klinischen Stadien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für einen abdominellen Befall durch die Selektion des DHSG-Kollektivs (kein E-Befall, keine hohe BSG etc.) bereits von der Betrachtung ausgeschlossen sind. Verbleibende Subkollektive von Hochrisikogruppen für einen okkulten abdominellen Befall sind klein (vgl. Kap. 4).

5.1.3 FFTF bei Laparotomienegativität nach Strahlentherapie

Annahme für die untere Abschätzung 68%, für den plausibelsten Wert 72% und für die obere Abschätzung 76%.

Begründung: Für alle 2361 Patienten im Stadium PS I/II, die Eingang in die hier vorgenommene Metaanalyse (nur Patienten mit (S)TNI bzw. überwiegend (S)TNI-Behandlung) fanden, wurde das 10jährige FFTF auf 69% geschätzt. Das Ergebnis für Patienten, bei denen keine diagnostische Laparotomie durchgeführt wurde (CS I/II), lag mit 64% ein wenig darunter. Die Schätzung wurde überwiegend auf der Basis von Kollektiven mit ungünstigerem Risikoprofil als das der nach der DHSG definierten limitierten Stadien gewonnen. Es ist also anzunehmen, daß das 10jährige FFTF nach Strahlentherapie für das hier betrachtete Kollektiv insgesamt günstiger ausfällt. Es zeigt sich jedoch, daß auch das Therapieergebnis von auf unterschiedliche Weise als „günstig“ definierten Kollektiven etwa bei 70% lag [56, 43, 24] (vgl. Tab. 22-23). Extrapoliert man auf der Basis der Ergebnisse der H2-Studiengruppe der EORTC die bisherigen FFTF-Raten der Patienten, die nach dem HD4-Protokoll der DHSG behandelt wurden (ca. 85% bei einem Median von 32 Monaten), so erhält man tatsächlich eine 10-Jahres-FFTF-Rate von ca. 72% [243].

Tabelle 22: Ergebnisse der Behandlung früher Stadien mit Strahlentherapie, klinische Stadieneinteilung

Quelle (Erstautor)	*n*	*Stadium*	*Therapie*	*OC %*	*Jahre*	*FFTF10 n*	*FFTF10 %*
Fuller 1982	150	CS I-II	EF	52 (DFS)	10	72	48
Tubiana 1989, Cosset 1992	202	CS I-II	STNI	65 (DFS)	12	133	66
Carde 1988, Cosset 1992	132	CS I	TNI	66 (RFS)	9	81	61
Carde 1993	128	CS I-II (günstig)	STNI	78 (FFP)	6	91	71
Noordijk 1994	130	CS I-II (günstig)	STNI	81 (FFS)	3	90	69
Gospodarowicz 1992	250	CS I-II	RT	72 (RFS)	8	165	66
Gesamt	992					632	64

Tabelle 23: Ergebnisse der Behandlung früher Stadien mit Strahlentherapie, pathologische Stadieneinteilung

Quelle (Erstautor)	*n*	*Stadium*	*Therapie*	*OC %*	*Jahre*	*FFTF10 n*	*FFTF10 %*
Hoppe 1982	109	PS I-II	STNI/TNI	77 (FFR)	10	83	76
Hellmann 1982	233	PS IA+IIA	(S)TNI	80 (RFS)	10	179	77
Hagemeister 1982	65	PS I-II	EF	66 (DFS)	5	38	59
Fuller 1982	90	PS I-II	EF	66 (DFS)	10	59	65
Nissen 1982	128	PS I-II	(S)TNI	72 (RFS)	8	90	70
Zagars 1985	98	PS I-II	(S)TNI	65 (DFS)	13	63	64
Cornbleet 1985	92	PS I-II	EF	77 (DFS)	10	67	73
Rosenberg 1985	35	PS IA+IIA	(S)TNI	80 (FFP)	15	27	78
Rosenberg 1985	39	PS IA+IIA	M (günstig) STNI (ungünstig)	65 (FFP)	13	25	64
Rosenberg 1985	28	PS IB+IIB	TNI	73 (FFP)	15	20	71
Rosenberg 1985	35	PS IA+IIA	STNI	66 (FFP)	7	21	60
Horning 1991	36	PS I+IIA/B+IIIA (günstig	STNI	72 (FFP)	5	23	64
Koziner 1986	41	(P)S I-II	EF	57 (DFS)	15	22	54
Willet 1987	53	(P)S IA	M/PA	86 (DFS)	5	40	75
Willet 1987	69	(P)S IIA	M/PA	65 (DFS)	5	39	57
Crnkovich 1987	103	PS IB+IIB	TNI	74 (FFR)	7	67	65
Mauch 1988	315	PS IA+IIA	M/PA	82 (FFR)	14	256	81
Tubiana 1989, Cosset 1992	98	PS I-II (günstig)	STNI	70 (DFS)	9	68	69
Ganesan 1990	90	(P)S I	M/Y	75 (FFP)	15	68	76
Wassermann 1991	94	(P) S I-II	M/STNI	86 (DFS)	8	79	84
Longo 1991	30	periphere PS IA	M/Y	100 (DFS)	10	30	100
Longo 1991	43	PS I-II	(S)TNI	67 (DFS)	10	28	65
Peschel 1991	239	PS I-II	(S)TNI	70 (FFR)	10	112	47
Anselmo 1992	37	PS IIA mit Med.	STNI	73 (RFS)	5	24	65
Biti 1992	45	PS I-IIA	EF	70 (RFS)	9	31	69
Bonfante 1992	116	PS IA/B+IIA (günstig)	(S)TNI	71 (FFP)	10	81	70
Gesamt	2361					1639	69

5.1.4 FFTF bei Laparotomiepositivität nach Strahlentherapie

Annahme für die untere Abschätzung 25%, für den plausibelsten Wert 30% und für die obere Abschätzung 35%.

Begründung: In der HD4-6-Studiengeneration fand sich eine Verteilung der nach der Laparotomie höhereingestuften Patienten von ca. 76,5% im PS IIIA, 6,5% im PS IIIB

und 17% im PS IVA/B. Die geschätzten FFTF-Raten für das Stadium IIIA liegen weitgehend zwischen 35 und 60%, für IIIB zwischen 10 und 30%. Für das pathologische Stadium IV schätzte Rutherford eine Heilungsrate von 5 bis 10% [245]. Langzeitige Ergebnisse für sowohl das Stadium IIIA als auch PS IIIB liegen von Horning et al. (1984), Haybittle et al. (1985), Carde et al. (1988), Brada et al. (1989), Farah et al. (1989) und Marcus (1994) mit uneinheitlichen Ergebnissen überwiegend in einer Größenordnung von 35 bis 45% vor [129, 117, 42, 26, 79, 180]. Zusammen mit den zu erwartenden schlechten Ergebnissen für das pathologische Stadium IV ist ein langfristiger Heilungserfolg in ca. 30% für fortgeschrittene Stadien durch alleinige Strahlentherapie zu erwarten.

Tabelle 24: Ergebnisse der Behandlung fortgeschrittener Stadien mit Strahlentherapie

Quelle (Erstautor)	*n*	*Stadium*	*Therapie*	*OC %*	*Jahre*	*FFTF10 n*	*FFTF10 %*
Hellmann 1982	45	PS IIIA	TNI	40 (RFS)	8	16	35
Lister 1983	21	PS IIIA	TNI	60 (FFR)	10	12	57
Horning 1984	35	PS IIIA	TNI	70 (FFP)	15	24	68
Horning 1984	23	PS IIIB	TNI	8 (FFP)	15	2	7
Haybittle 1985	47	PS IIIA	TNI	35 (RFS)	12	16	33
Haybittle 1985	32	PS IIIB	TNI	30 (RFS)	12	9	28
Carde 1988	20	PS III	TNI	53 (RFS)	6	9	45
Brada 1989	73	PS III	(S)TNI	33 (DFS)	10	24	33
Farah 1989	41	PS IIIA	EF/TNI	59 (FFR)	15	25	61
Farah 1989	5	PS IIIB	EF/TNI	20 (FFR)	15	1	20
Marcus 1994	27	PS IIIA	M/PA	39 (FFR	10	9	33
Marcus 1994	34	PS IIIA	TNI	55 (FFR)	10	18	52
Gesamt	403					164	41

5.1.5 FFTF bei Laparotomienegativität nach Chemotherapie

Annahme für die untere Abschätzung 70%, für den plausibelsten Wert 80% und für die obere Abschätzung 85%.

Begründung: Es liegen bisher erst wenige Studien vor, in denen eine alleinige Chemotherapie zur Behandlung früher Stadien bei Erwachsenen versucht wurde, die ein recht uneinheitliches Bild ergaben, darunter die von verschiedenen Autoren wiederholt zitierten gegen alleinige Strahlentherapie randomisierten Studien aus Stanford [173] und Mailand [18]. Cimino (1990) ermittelte in einer Metaanalyse ein langzeitiges krankheitsfreies Überleben (DFS) zwischen 73 und 93% bei kompletten Remission von 77% für frühe Stadien nach alleiniger Chemotherapie. Die Patienten in der Studie von Pavlovsky et al. wurden mit 6 Zyklen CVPP vermutlich untertherapiert [207]. Die 5jährige FFTF-Rate der HD5-Studie mit Chemotherapie in ungünstigen frühen Stadien wurde nach Kaplan-Meier auf 87% geschätzt [64] (vgl. Anhang, Tab. 51). Die FFTF-Raten für günstige Stadien sollten nicht darunter liegen.

Tabelle 25: Ergebnisse der Behandlung früher Stadien mit Chemotherapie

Quelle (Erstautor)	*n*	*Stadium*	*Therapie*	*OC %*	*Jahre*	*FFTF10 n*	*FFTF10 %*
Pavlovsky 1988	82	CSI-II günstig	6CVPP	77 (DFS)	7	60	73
Pavlovsky 1988	60	CSI-II ungünstig	6CVPP	34 (DFS)	7	20	33
Longo 1991	44	PS I-II	6-8MOPP	82 (DFS)	10	35	80
Biti 1992	44	PS I-IIA	6MOPP	71 (RFS)	9	28	64
Rueda 1995	23	CS I-II	6ABVD	87 (RFS)	2	15	65
Gesamt	253					158	62

Tabelle 26: Ergebnisse der Behandlung früher Stadien mit Chemotherapie + IF- bzw. Mantelfeld-Strahlentherapie

Quelle (Erstautor)		*Stadium*	*Therapie*	*OC %*	*Jahre*	*FFTF10 n*	*FFTF10 %*
Andrieu 1980	92	CS IA	3MOPP+M	89 (RFS)	7	78	85
Andrieu 1980	74	CS II2A	3MOPP+M	91 (RFS)	7	64	87
Nissen 1982	133	PS I-II	6MOPP+M	97 (RFS)	8	125	94
Fermé 1984	17	CS IIA	6MOPP+M	94 (RFS)	4	13	78
Fermé 1984	10	CS IIA	3MOPP+M	85 (RFS)	4	7	73
Fermé 1984	34	CS IB+IIB	6MOPP+M	91 (RFS)	4	26	76
Fermé 1984	27	CS IB+IIB	3MOPP+M	85 (RFS)	4	20	73
Zittoun 1985	42	CS IA	3-6MOPP+IF	91 (DFS)	6	35	83
Zittoun 1985	71	CS IIA	3-6MOPP+IF	87 (DFS)	6	56	79
Koziner 86	104	(P)S I-II	3MOPP+IF	92 (DFS)	8	89	85
Pavlovsky 88	135	CS I-II	6CVPP+IF	71 (DFS)	7	91	68
Hoerni 1991	100	CS I+II+IIIA	3-6EBVP+IF	91 (RFS)	3	76	76
Horning 1991	36	PS I+IIA/B+IIIA (günstig)	6VBM+IF	97 (FFP)	5	31	86
Anderson 1991	59	PS I-II	6MVPP+M	91 (RFS)	10	53	89
Straus 1992	61	CS IA+IIA	M+4MOPP	89 (FFP)	5	49	81
Straus 1992	59	CS IA+IIA	M+4TBV	81 (FFP)	5	43	74
Brusamolino 1994	76	(P)S IA/IIA (ungünstigig)	6Chemo+M	88 (RFS)	10	66	87
Bates 1994	30	CS IA/IIA (intermediär)	6VBM+IF	80 (RFS)	3	19	62
Noordijk 1994	124	CS I/II (günstig)	6EBVP+IF	79 (FFS)	3	84	68
Noordijk 1994	160	CS I/II (ungünstig)	6MOPP/ABV+IF	88 (FFS)	3	120	75
Noordijk 1994	156	CS I-II (ungünstig)	6EBVP+IF	72 (FFS)	3	97	62
Foss Abrahamsen 1995	313	CS I-II	50% IF50 % 4Chemo+IF	88 (RFS)	5	233	75
Gesamt	1913					1476	77

5.1.6 FFTF bei Laparotomiepositivität nach Chemotherapie

Annahme für die untere Abschätzung 65%, für den plausibelsten Wert 70% und für die obere Abschätzung 75%.

Begründung: Die Verteilung der pathologischen Stadien (PS IIIA, IIIB, IVA/B) dürfte nach der Laparotomie der unter Kapitel 4.4 genannten entsprechen, d.h. zu etwa 75% bestünde danach ein symptomfreies Stadium III. Die Ergebnisse sollten also deutlich über denen der durch die Metaanalyse ermittelten 54% liegen, in die Patienten mit Konglomerattumoren, wesentlich höhere Anteile von symptomatischen Patienten und anteilsmäßig mehr Patienten im Stadium IV eingehen. Lister et al. (1983) ermittelten für das Stadium IIIA nach Behandlung nach dem MOPP-Schema gar eine 10jährige FFR-Rate von 96% - allerdings für ein recht kleines Kollektiv und bei einer CR-Rate von 87,5%. Nach dem HD6-Studienprotokoll mit Chemotherapie behandelte Patienten (PS IIIB/IV) weisen eine geschätzte 5jährige FFTF-Rate von 79% auf [64]. Ein hinsichtlich prognostischer Faktoren etwas günstiger strukturiertes Kollektiv sollte keine schlechteren Ergebnisse bieten.

Tabelle 27: Ergebnisse der Behandlung fortgeschrittener Stadien mit Chemotherapie

Quelle (Erstautor)	*n*	*Stadium*	*Therapie*	*OC %*	*Jahre*	*FFTF10 n*	*FFTF10 %*
Sutcliffe 1978	91	PS III-IV	6MVPP	73 (DFS)	5	46	50
Lister 1983	32	PS IIIA	6MOPP	96 (FFR)	10	27	84
Bonadonna 1986	43	(P)S IV	12MOPP	45 (RFS)	8	15	34
Bonadonna 1986	45	(P)S IV	6MOPP/ABVD	73 (RFS)	8	28	62
Longo 1986	198	PS II-IV	MOPP	66 (DFS)	15	100	51
Vose 1988	65	PS II-IV	6ChlVPP	74 (CCR)	4	43	66
Silingardi 1989	68	(P)S II-IV	6MOPP-ähnlich	48 (FFS)	10	33	48
Löffler 1989	137	(P)S IIIB-IV	3-4MOPP/ABVD (+IF)	56 (FFTF)	3	67	49
Brada 1989	51	PS III	6MOPP bzw. MVPP bzw. Chl	42 (DFS)	10	20	40
Selby 1990	229	PS I-IV	6ChlVPP	71 (RFS)	10	137	60
Brizel 1990	87	IIB-IV	Chemo	56 (FFR)	10	44	50
Yahalom 1991	97	IIB-IV	MOPP/ABVD/(CAD)	68 (RFS)	10	53	55
Burgers 1991	96	III-IV	8MOPP (+IF)	43 (FFP)	6	39	41
Burgers 1991	96	III-IV	4MOPP/ABVD (+IF)	60 (FFP)	6	54	56
Longo 1991b	66	IIIA-IVB	MOPP	65 (DFS)	12	39	60
Longo 1991b	59	IIIA-IVB	MOPP/CABS	72 (DFS)	12	39	67

Viviani 1991/ Viviani 1995	211	PS IB, IIA(Bulk),III	6MOPP/ABVD	69 (FFP)	10	146	69
Viviani 1991/ Viviani 1995	204	PS IB, IIA(Bulk),III	MOPP/ABVD-Hybrid	71 (FFP)	10	145	71
Glick 1991	370	PS III-IV bzw. RT-Re	8MOPP/ABV-Hybrid	80 (FFS)	3	203	55
Glick 1991	370	PS III-IV bzw. RT-Re	8MOPP (+IF)	43 (FFS)	6	150	41
Hancock 1992	295	IB/IIB/III/IV	LOPP (+IF) LOPP/EAVP (+IF)	32 (DFS)	5	88	30
Hancock 1992	299	IB/IIB/III/IV	LOPP/EAVP (+IF)	47 (DFS)	5	129	43
Canellos 1992	123	PS III-IV	6-8MOPP	50 (FFS)	5	57	46
Canellos 1992	115	PS III-IV	6-8ABVD	61 (FFS)	5	64	56
Canellos 1992	123	PS III-IV	6MOPP/ABVD	65 (FFS)	5	73	59
Gobbi 1993	80	IIB-IV	6MOPP/EBV/CAD-Hybrid	94 (RFS)	3	59	74
Cullen 1994	216	IIB-IV	3ChlVPP/PABIOE (+IF)	68 (FFS)	5	115	53
Somers 1994	96	III-IV	8MOPP (+IF)	43 (FFS)	6	39	41
Somers 1994	96	III-IV	4MOPP/ABVD (+IF)	60 (FFS)	6	54	56
Brusamolino 1994b	138	IIB-IV/ IIA/IIIA+Bul	4MOPP/ABVD	83 (RFS)	5	81	59
Holte 1995	50	?	6-8ChlVPP	68 (RFS)	5	25	50
Holte 1995	50		ChlVPP/ABOD	64 (RFS)	5	23	47
Diehl 1995	545	IIIB-IV	4COPP/ABVD 4COPP/ABV/ IMEP	79 (FFTF)	5	392	72
Rüffer 1995	29	IIB-IV	8BEACOPP (+IF)	92 (FFTF)	3	22	77
Gesamt	4870					2649	54

Tabelle 28: Ergebnisse der Behandlung fortgeschrittener Stadien mit Chemotherapie + IF- bzw. Mantelfeld-Strahlentherapie

Quelle (Erstautor)	*n*	*Stadium*	*Therapie*	*OC %*	*Jahre*	*FFTF10 n*	*FFTF10 %*
Fermé 1984	17	CS III	6MOPP+M	94 (RFS)	4	13	78
Carde 1988	19	PS III	6MOPP+M	100 (RFS)	6	16	83
Carde 1993	134	CS I/IIB	3MOPP/M-RT/3MOPP	76 (FFP)	6	91	68
Carde 1993	128	CS I/IIB	3ABVD/M-RT/3ABVD	88 (FFP)	6	103	80
Glick 1990	100	PS III-IV	BCVPP +IF	61 (RFS)	6	46	46
Brizel 1990	67	IIB-IV	Chemo +IF	87 (FFR)	10	54	80
Yahalom 1991	125	IIB-IV	MOPP/ABVD/ (CAD)+IF	89 (RFS)	10	90	72
Bartlett 1995	65	II Bulk III/IV	Stanford V+IF	87 (FFS)	3	48	74
Gesamt	655					461	70

5.1.7 FFTF bei Laparotomienegativität nach Kombinationsbehandlung

Annahme für die untere Abschätzung 70%, für den plausibelsten Wert 75% und für die obere Abschätzung 80%.

Begründung: Die Metaanalyse zeigt ein geschätztes 10jähriges FFTF von 79% für eine Kombinationsbehandlung in frühen Stadien. Für die vorliegende Betrachtung kommt allerdings nur eine adjuvante Chemotherapie mit 1 bis 3 Zyklen in Frage wie sie etwa Anselmo et al. (1992) oder Crowther et al. (1995) durchführten. Eine Kombinationsbehandlung, wie sie hier betrachtet wird, sollte daher etwas schlechtere Ergebnisse zeigen als der Durchschnitt der tabellarisch dokumentierten Studien, in denen häufig 6 Chemotherapiezyklen gegeben wurden. Das Strahlentherapieergebnis könnte so leicht verbessert werden.

Tabelle 29: Ergebnisse der Behandlung früher Stadien mit Chemotherapie plus EF-Strahlentherapie (CMT)

Quelle (Erstautor)		*Stadium*	*Therapie*	*OC %*	*Jahre*	*FFTF10 n*	*FFTF10 %*
Hoppe 1982	121	PS I-II	STNI/TNI +6MOP(P)	84 (FFR)	10	100	83
Hellmann 1982	30	PS IIB	RT+MOPP	86 (RFS)	8	24	81
Zittoun 1985	40	CS IA	3-6MOPP+EF	95 (DFS)	6	35	87
Zittoun 1985	79	CS IIA	3-6MOPP+EF	87 (DFS)	6	63	79
Rosenberg 1985	39	PS IA+IIA	RT+6MOPP	85 (FFP)	13	32	83
Rosenberg 1985	35	PS IB+IIB	TNI+6MOPP	76 (FFP)	15	26	74
Tubiana 1989/ Cosset 19	98	CS I-II	STNI+CT	85 (DFS)	12	85	86
Tubiana 1989/ Cosset 19	144	PS I-IIungünstig	RT+6MOPP	79 (DFS)	9	111	77
Tubiana 1989/ Cosset 19	139	CS I-IIungünstig	RT+6MOPP	79 (DFS)	5	100	72
Tubiana 1989/ Cosset 19	126	CS I-IIungünstig	RT+6ABVD	89 (DFS)	5	102	81
Löffler 1989	89	(P)S I-IIIA(+MT, E,	EF+ 2 COPP/ABVD	80 (FFTF)	3	61	69
Eghbali 1990	94	CS I+II+IIIA	3-6ABVD+IF/EF	83 (RFS)	6	72	77
Anselmo 1992	36	PS IIA mit Med	STNI+1ABVD	88 (RFS)	5	29	80
Fermé 1992	91	CS IA+IIA	RT+3MOP	85 (RFS)	10	77	85
Fermé 1992	43	CS IB+IIB	RT+4Chemo	80 (RFS)	10	33	77
Bonfante 1992	85	PS IA/B+IIA (ungünstig)	(S)TNI+6MOPP	83 (FFP)	10	67	79
Bonfante 1992	43	CS IB+IIB	RT+4CT	80 (FFP)	7	31	72
Crowther 1995	50	CS IA+IIA	1 VAPEC-B +RT	91 (PFS)	3	38	77
André 1995	210	CS I+II+IIIA	3ABVD+STNI	87 (CCR)	5	166	79
Gesamt	1592					1252	79

5.1.8 FFTF bei Laparotomiepositivität nach Kombinationsbehandlung

Annahme für die untere Abschätzung 50%, für den plausibelsten Wert 55% und für die obere Abschätzung 60%.

Begründung: Erneut wird von einer adjuvanten Chemotherapie ausgegangen, über die für fortgeschrittene Stadien nur wenige konkrete Ergebnisse vorliegen. Fuller et al. (1989) und Hagemeister et al. (1991) erzielten jedoch mit 2 Chemotherapiezyklen und (S)TNI-Bestrahlung langfristige Heilungsraten für das Stadium III von etwa 60% und darüber. Für das Stadium IV sollten diese Raten niedriger liegen, so daß bei der zu erwartenden Verteilung der pathologischen Stadien nach der Laparotomie eine langfristige Heilungsrate zwischen 50 und 60% zu erwarten ist.

Tabelle 30: Ergebnisse der Behandlung fortgeschrittener Stadien mit Chemotherapie plus EF-Strahlentherapie (CMT)

Quelle (Erstautor)	*n*	*Stadium*	*Therapie*	*OC %*	*Jahre*	*FFTF10 n*	*FFTF10 %*
Brada 1989	91	PS III	(S)TNI + 6 MOPP bzw. MVP	64 (DFS)	10	58	64
Fuller 1989	119	PS IIIA	2MOPP+(S)TNI	84 (FFP)	10	71	60
Fuller 1989	78	PS IIIB	2MOPP+(S)TNI	64 (FFP)	10	41	52
Hagemeister 1991	119	PS IIIA	(S)TNI+2MOPP	87 (FTM)	10	89	75
Hagemeister 1991	78	PS IIIB	(S)TNI+2MOPP	72 (FTM)	10	49	63
Fermé 1993	32	PS IIIB-IV	(S)TNI +4MOPP	60 (DFS)	7	16	49
Fermé 1993	38	PS IIIB-IV	(S)TNI + 2MOPP/ABVD	75 (DFS)	7	23	60
Marcus 1994	32	PS III1A	6MOPP+M/PA	94 (FFR)	10	29	92
Gesamt	587					377	64

5.1.9 Heilungsrate mittels Salvagetherapie nach Strahlentherapierezidiv

Annahme für die untere Abschätzung 60%, für den plausibelsten Wert 65% und für die obere Abschätzung 70%.

Begründung: Die langfristigen Heilungsraten mittels konventioneller Chemotherapie nach Strahlentherapierezidiv liegen nahe bei bis leicht unter den Heilungsraten fortgeschrittener Stadien mittels Chemotherapie. Wie die Studie von Cadman et al. (1983) mit einem langfristigen FF2R (= Freedom from second relapse) von 80% zeigt, kann die Heilungsrate nach RT-Rezidiv durch eine kombinierte Strahlen-/Chemotherapie eventuell noch verbessert werden [38]. Nach einer Analyse der IDHD lag für 681 Patienten (zum Zeitpunkt der Primärtherapie im pathologischen Stadium I oder II), die nach einer Strahlentherapie rezidiviert waren, die 10-Jahres-Überlebensrate hinsichtlich der Tumormortalität bei 70% [266]. Einige von diesen mögen eine zweite Rezidivtherapie

erhalten haben, so daß die Heilungsrate nach einmaliger Salvage-Behandlung vermutlich etwa bei 65% liegen dürfte.

Tabelle 31: Ergebnisse der Behandlung von Strahlentherapierezidiven mit konventioneller Chemotherapie

Quelle (Erstautor)	*n*	*Therapie*	*OC %*	*Jahre*	*FFTF10 n*	*FFTF10 %*
Vinciguerra 1986	113	ChlVPP/ABOS	49 (FFS)	5	51	45
Santoro 1986	59	6-12MOPP	54 (RFS)	7	24	40
Santoro 1986	63	6-12 ADM (± RT)	81 (RFS)	7	44	70
Selby 1990	55	6 ChlVPP	76 (RFS)	10	38	69
Peschel 1991	63	Chemo ± RT	70 (FFP)	7	38	60
Healey 1993	110	Chemo (± RT in 7%)	58 (FSR)	10	64	58
Gesamt	463				258	56

5.1.10 Heilungsrate mittels Salvagetherapie nach Chemotherapierezidiv

Annahme für die untere Abschätzung 20%, für den plausibelsten Wert 30% und für die obere Abschätzung 40%.

Tabelle 32: Ergebnisse der Behandlung von Chemotherapierezidiven nach intensivierter Chemotherapie

Quelle (Erstautor)	*n*	*Therapie*	*OC %*	*Jahre*	*FFTF10 n*	*FFTF10 %*
Santoro 1982	54	3-10 ABVD	38 (RFS)	5	10	19
Pfreundschuh 1987	32	CEVD	43 (RFS)	3	5	15
Viviani 1990	49	Chemo (+TNI in 20)	57 (RFS)	5	19	39
Anderson 1991	23	Chemo (+/-RT)	68 (RFS)	10	13	56
Lohri 1991	71	diverse	37 (FF2F)	5	22	31
Longo 1992	94	Chemo	45 (RFS)	20	30	32
Brada 1992	44	RT (+ Chemo in 19)	23 (FFP)	10	10	23
Linch 1993	20	Mini-Beam	10 (EFS)	3	2	8
Leigh 1993	28	EF (+Chemo in 43%)	40 (RFS)	5	9	31
Fairey 1993	25	3-4 CAPE/PALE	20 (CCR)	5	4	17
Sextro 1995	70	CEVD	16 (FFTF)	5	10	14
Gesamt	510				133	26

Begründung: Nach der hier vorliegenden Metaanalyse von 460 Patienten, die mit konventioneller Chemotherapie-Salavage behandelt wurden, und 1738 Patienten, die eine hochdosierte Chemotherapie und hämatopoetische Stammzelltransplantation (ABMT bzw. PBSC) erhielten, ergeben sich für beide Behandlungsstrategien langfristige Hei-

lungsraten von 26-27%. Diese Schätzung ist allerdings mit einer erheblichen Unsicherheit behaftet, da nur wenige langzeitige Ergebnisse vorliegen. Insbesondere wegen der unklaren Langzeittoxizität sind Extrapolationen der FFTF-Raten auf einen 10-Jahreszeitraum problematisch.

Nach einer Analyse von Fleury (1994) von 16 Studien mit 672 in die Berechnung eingehenden Patienten, die eine HSCT erhielten, fanden sich im Durchschnitt 12,5% behandlungsbedingte Todesfälle, eine komplette Remission in 50% und eine Rezidivrate von 42%. 38% befanden sich in einer anhaltenden kompletten Remission bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von ca. 3 Jahren [84].

Tabelle 33: Ergebnisse der Behandlung von Chemotherapierezidiven nach hochdosierter myeloablativer Chemotherapie und hämatopoetischer Stammzelltransplantation (ABMT bzw. PBSC)

Quelle (Erstautor)	*n*	*Therapie*	*OC %*	*Jahre*	*FFTF10 n*	*FFTF10 %*
Kessinger 1989	24	CBV	15 (EFS)	1,5	2	10
Phillips 1989	26	Cyclophosphamid + TBI	26 (CCR)	4,5	6	22
Gribben 1989	44	CBV	43 (CCR)	4	15	33
Hurd 1990	33	CVB	36 (DFS)	2	7	22
Carella 1991	128	CBV	21 (CCR)	4	22	17
Brice 1991	26	CBV	46 (CCR)	3	8	32
Chopra 1992	23	Mini-Beam + Beam	46 (PFS)	5	8	33
Harding 1992	66	Melphalan	45 (PFS)	3,5	13	20
Vose 1992	186	diverse	27 (PFS)	3	35	19
Linch 1993	20	BEAM	53 (EFS)	3	7	37
Chopra 1993	155	BEAM	50 (PFS)	5	51	33
Spinolo 1993	21	CBV	29 (DFS)	3	4	21
Yahalom 1993	47	Etoposide, Cyclophosphamide +TNI	50 (DFS)	6,5	21	44
Moreau 1993	20	CBV bzw. TBI+Cy	85 (EFS)	2	9	47
Rapoport 1993	47	BEAC in n=43	49 (EFS)	3	15	32
Crump 1993	73	Etoposid + Melphalan	39 (DFS)	4	22	30
Gianni 1993	25	CME+TBI	48 (FFP)	6	9	35
Biermann 1993	128	CBV	25 (FFS)	4	23	18
Reece 1994b	58	CBV±P	64 (PFS)	2,5	22	38
Brice 1995	464	diverse/ 50% BEAM	60 (PFS)	1,5	122	26
Katay 1995	18	Dexa-BEAM	72 (CCR)	1,5	6	36
Nademanee 1995	85	ABMT	52 (CCR)	2,5	29	34
Gesamt	1717				456	27

Die oft angegebenen guten Heilungsraten nach hochdosierter Chemotherapie plus ABMT/PBSC sind möglicherweise nicht so ohne weiteres zu generalisieren, sondern basieren möglicherweise auf einem Selektionsbias (z. B. überwiegend junge Patienten). Lohri (1994) weist in diesem Zusammenhang auf die in frühen Publikationen zunächst sehr guten Transplantationsergebnisse bei Non-Hodgkin-Lymphomen hin, während

jüngere Daten zeigen, daß sie konventioneller Therapie nach einem Erstrezidiv nicht überlegen ist [171]. Es gibt Daten, die darauf hinweisen, daß der Erfolg einer Salvage-Therapie nach Erstrezidiv in fortgeschrittenen Stadien weniger vom Behandlungsregime als von wenigen Risikofaktoren (Vorhandensein von B-Symptomen, E-Befall beim Rezidiv, Dauer der Remission) abhängt [170, 171].

5.1.11 Heilungsrate mittels Salvagetherapie nach Rezidiv bei Kombinationsbehandlung

Annahme für die untere Abschätzung 25%, für den plausibelsten Wert 45% und für die obere Abschätzung 65%.

Begründung: Ergebnisse sind vor allem aus der HD7-Studie, der Studie von Anselmo et al. (1992) und von Crowther et al. (1995) zu erwarten [7, 59]. Einstweilen bleiben Annahmen über zu erwartende Heilungsraten spekulativ. Dieser Unsicherheit wird durch breit gestreute Werte in der Abschätzung zwischen 25 und 65% Rechnung getragen.

Da der Stellenwert einer Kombinationsbehandlung stark von diesem bisher sehr unsicheren Erwartungswert nach Chemotherapie-Salvage abhängt, soll der Frage des Stellenwerts dieses therapeutischen Vorgehens zudem mittels einer gesonderten Betrachtung nachgegangen werden (siehe Kap. 5.2.4).

5.1.12 Zusammenfassung der Parameterabschätzungen

Nach den Ergebnissen in Kapitel 5.1.1 bis 5.1.11 ergeben sich die in Tabelle 34 dargestellten Abschätzungen für die minimalen, maximalen und plausibelsten Ausprägungen der 11 berücksichtigten Parameter.

Tabelle 34: Abschätzungen der Ausprägungen der 11 berücksichtigten Parameter

Parameter	untere Abschätzung	plausibelste Abschätzung	obere Abschätzung
Laparotomie-Letalität	0,5%	1,5%	3%
Laparotomie-Positivität	18%	21%	24%
FFTF bei Laparotomienegativität nach Strahlentherapie	68%	72%	76%
FFTF bei Laparotomiepositivität nach Strahlentherapie	25%	30%	35%
FFTF bei Laparotomienegativität nach Chemotherapie	70%	80%	85%
FFTF bei Laparotomiepositivität nach Chemotherapie	65%	70%	75%
FFTF bei Laparotomienegativität nach Kombinationsbehandlung	70%	75%	80%
FFTF bei Laparotomiepositivität nach Kombinationsbehandlung	50%	55%	60%
Salvagerate mittels konventioneller Chemotherapie nach Strahlentherapierezidiv	60%	65%	70%
Heilungsrate mittels harter Salvagetherapie bzw. Stammzelltransplantation nach Chemotherapierezidiv	20%	30%	40%
Salvagerate mittels konventioneller Chemotherapie nach Rezidiv bei Kombinationsbehandlung	25%	45%	65%

5.2 Simulationsrechnungen

Mit den geschätzten Parameterausprägungen wurden nach den Formeln in Kapitel 3 die Heilungsraten für die vier untersuchten Behandlungsstrategien und die Belastung der Patienten durch die Therapiealternativen quantifiziert.

5.2.1 Krankheitsfreies Überleben durch die Erstbehandlung

Bei Verwendung der plausibelsten Parameterabschätzungen ergab sich ein 10jähriges krankheitsfreies Überleben durch die Erstbehandlung für 77,9% aller Patienten nach Strategie 3 (Chemotherapie, CT), für 70,8% nach Strategie 4 (kombinierte Behandlung, CMT), 69,0% für Strategie 1 (Laparotomie und angepaßte Behandlung, Lap) und mit 63,2% das schlechteste Ergebnis für Strategie 2 (Strahlentherapie, RT). Die Rangfolge CT > CMT > Lap > RT blieb auch bei Verwendung der ungünstigsten oder der günstigsten Parameterausprägungen für alle Strategien bestehen (Tab. 35).

Tabelle 35: 10-Jahres-FFTF mit der Primärtherapie

10jähriges krankheitsfreies Überleben (FFTF)	Strategie 1 Lap	Strategie 2 RT	Strategie 3 CT	Strategie 4 CMT
Minimum	62,3	57,7	68,8	65,2
Aufgrund der plausibelsten Annahmen	69,0	63,2	77,9	70,8
Maximum	74,9	68,6	83,2	76,4

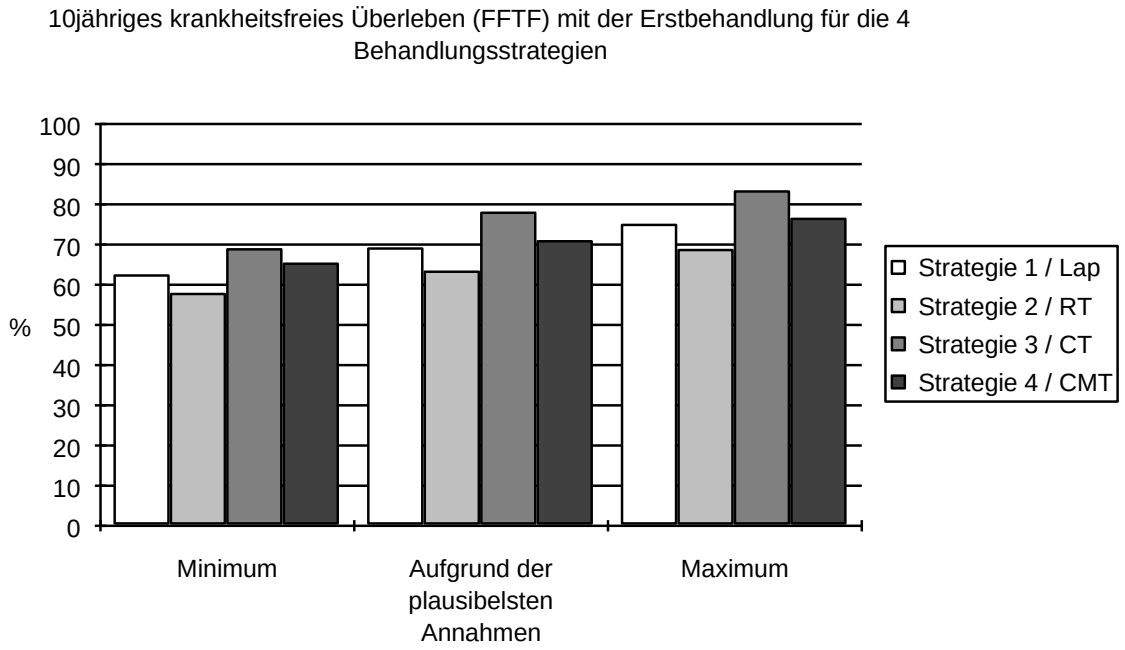


Abbildung 17

5.2.2 Kumulative Heilungsraten durch die Erstbehandlung und Rezidivtherapien

Wurden die Möglichkeiten der Rezidivbehandlung für die verschiedenen Behandlungsansätze in die Gleichungen nach Kapitel 3 aufgenommen, so fand sich folgende Rangfolge: Nach den plausibelsten Parameterausprägungen ergab sich eine Überlegenheit der Strategie 2 (Strahlentherapie) mit einer Heilungsrate von 91,0% und der Strategie 4 (Kombinationsbehandlung) mit 88,8% gegenüber der Strategie 1 (Laparotomie und angepaßte Therapie) mit 87,3%. Am schlechtesten schnitt die Strategie 3 (alleinige Chemotherapie) mit einer Heilungsrate von 84,5% ab. Die gleiche Rangfolge fand sich für die Mittelwerte (± StAbw.) und die Mediane aller berechneten Heilungsraten sowie die Minimal- und Maximalwerte (Tab. 36). Die Verteilung der Ergebnisse für die Heilungsraten der 4 Strategien überlappten sich (Abb. 19 und 20).

Anm.: Die Ergebnisse für die Strategie 4 (CMT) in Kapitel 5.2.2 und 5.2.3 sind wegen der unklaren Salvageraten mit konventioneller Chemotherapie mit entsprechender Zurückhaltung zu betrachten (siehe detaillierte Analyse in Kap. 5.2.4).

Tabelle 36: Heilungsraten für vier Strategien nach den vorgenommenen Simulationsrechnungen

Heilungsraten (n = 177.147)	Strategie 1 Lap	Strategie 2 RT	Strategie 3 CT	Strategie 4 CMT
Aufgrund der plausibelsten Annahmen	87,3	91,0	84,5	88,8
Minimum	79,9	86,5	75,0	79,1
Mittelwert ± StAbw.	87,0 ± 2,5	91,0 ± 1,7	83,6 ± 4,0	88,8 ± 3,9
Maximum	92,8	94,4	89,9	95,0
Median	87,1	91,1	84,3	89,0

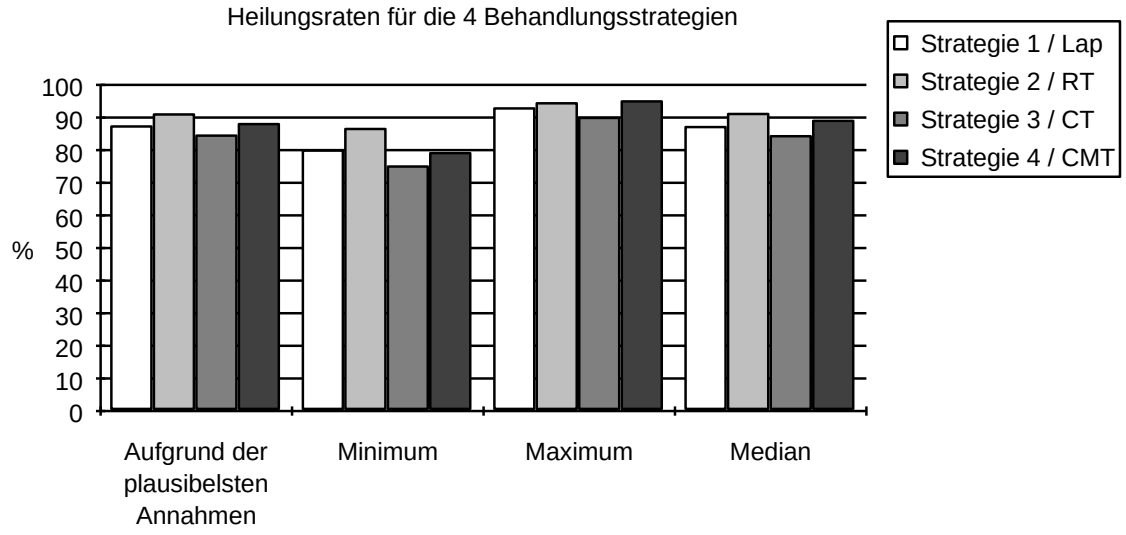


Abbildung 18

Verteilung der Heilungsraten in Prozent nach den 4 Behandlungsstrategien für die berechneten Kombinationsmöglichkeiten (n=177.147)

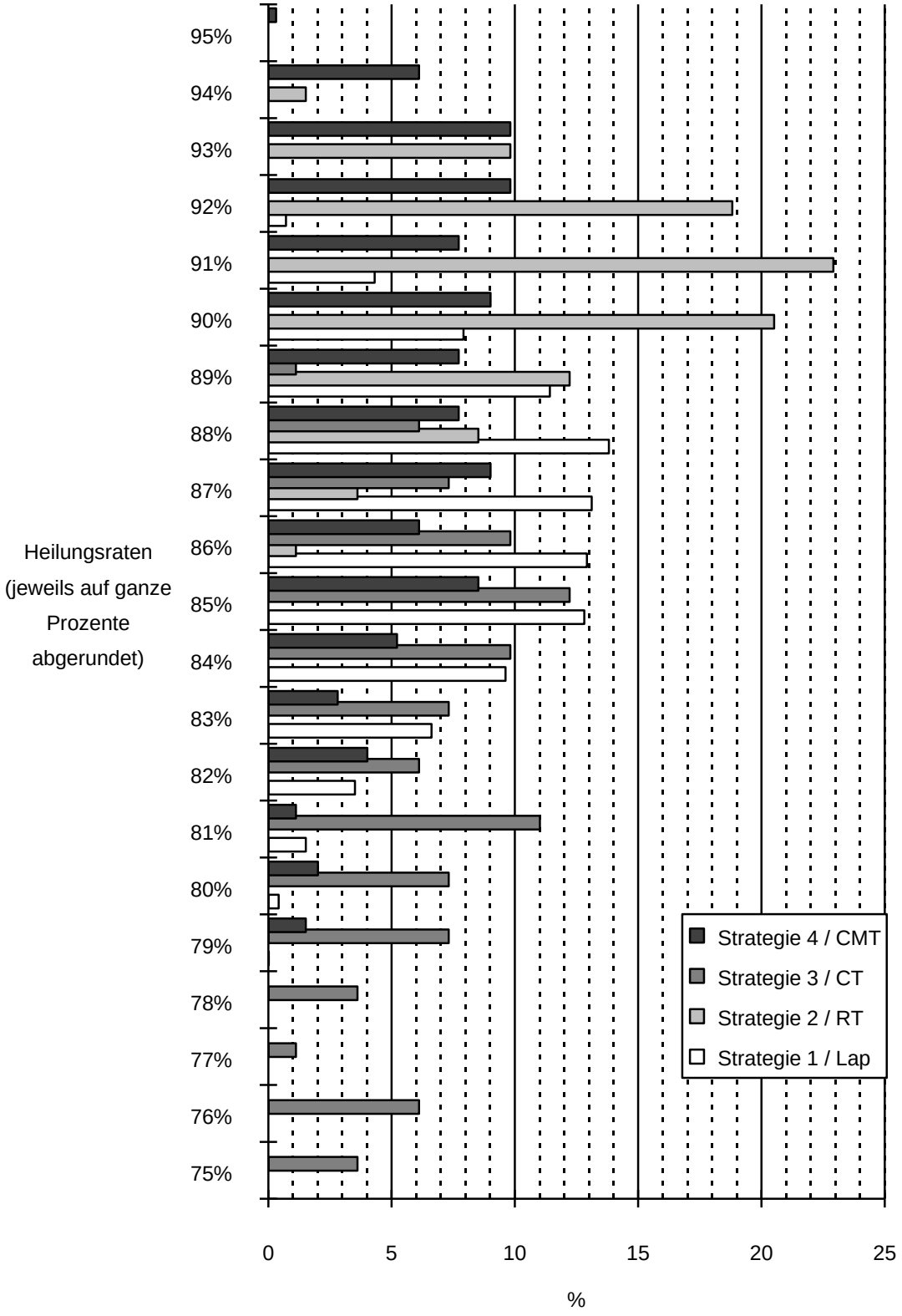


Abbildung 19

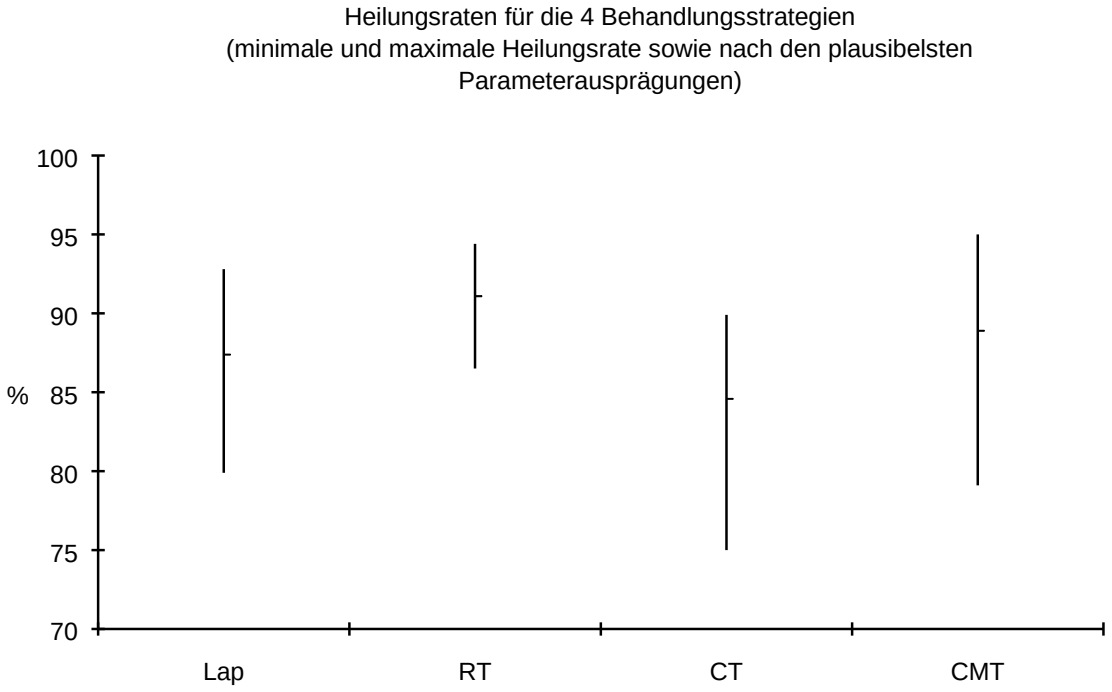


Abbildung 20

5.2.3 Differenzen der kumulativen Heilungsraten

Die Differenzen der berechneten Heilungsraten zeigten unter Verwendung der plausibelsten Annahmen ein negatives Vorzeichen für Strategie 1 versus Strategie 2 (Lap - RT), für Strategie 1 versus 3 (Lap - CMT). Die Differenzen der übrigen vier Paarungen zeigten ein positives Vorzeichen (Tab. 37).

Wie die Abbildungen 21-24 und die Tabelle 37 mit den Zeilen für die Maximal- und Minimalwerte veranschaulichen, waren die Differenzen der Strategien 1 und 2 nahezu vollständig negativ, d. h. eine initiale alleinige Strahlentherapie war der routinemäßigen Laparotomie in nahezu allen Kombinationen überlegen. Eine alleinige Chemotherapie (Strategie 3) schnitt dagegen im Mittel schlechter ab als eine routinemäßige Laparotomie (3,4 ± 4,2) mit einer allerdings weiten Streuung auch in den Bereich mit überlegenen Kombinationen. Eine alleinige Strahlentherapie war einer alleinigen Chemotherapie in sämtlichen berechneten Kombinationen überlegen.

Tabelle 37: Differenzen der kumulativen Heilungsraten nach den 4 Strategien

	Lap-RT	Lap-CT	Lap-CMT	RT-CT	RT-CMT	CMT-CT
Plausibelste Annahmen	-3,7	2,8	-1,5	6,5	2,2	4,3
Minimum	-8,7	-4,8	-13,2	0,2	-6,6	-7,0
Mittelwert ± Standardabweichung	-4,0 ± 2,1	3,4 ± 4,2	-1,8 ± 4,3	7,4 ± 3,8	2,2 ± 3,8	5,1 ±5,1
Maximum	0,0	14,0	10,9	17,2	12,8	18,1
25. Perzentile	-6,0	0,2	-4,9	4,3	-0,9	1,5
50. Perzentile (= Median)	-3,6	2,9	-2,0	6,5	2,1	5,1
75. Perzentile	-2,2	6,4	1,3	10,5	5,1	8,5

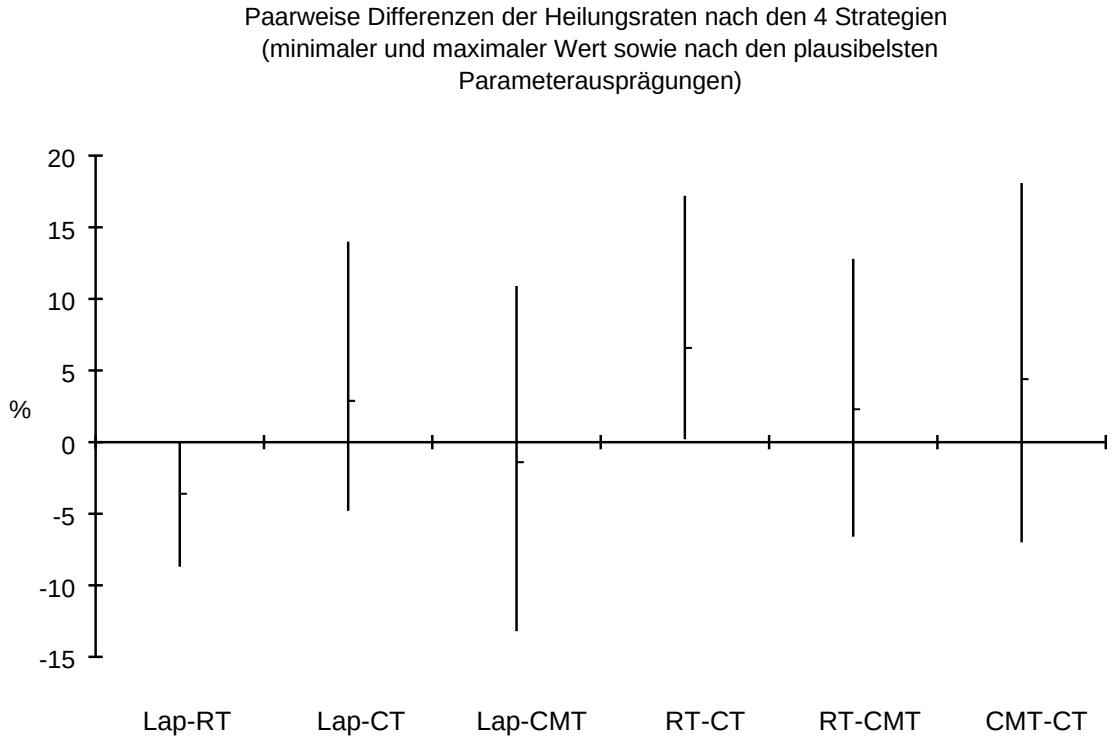
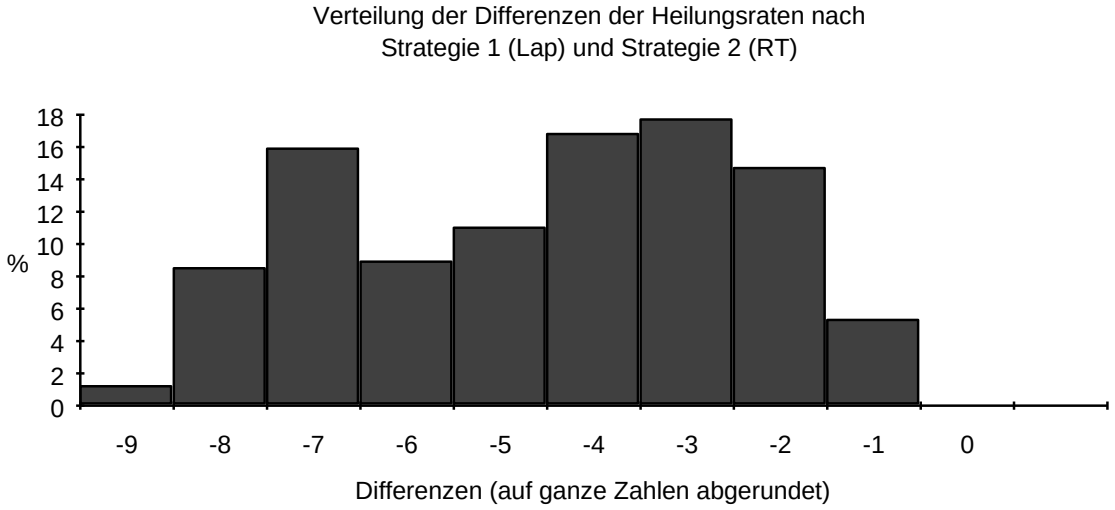
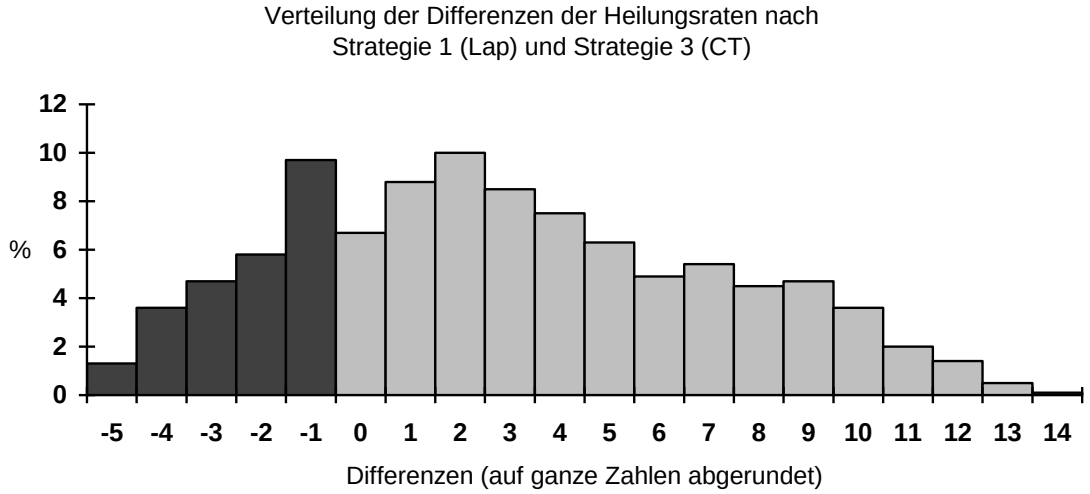
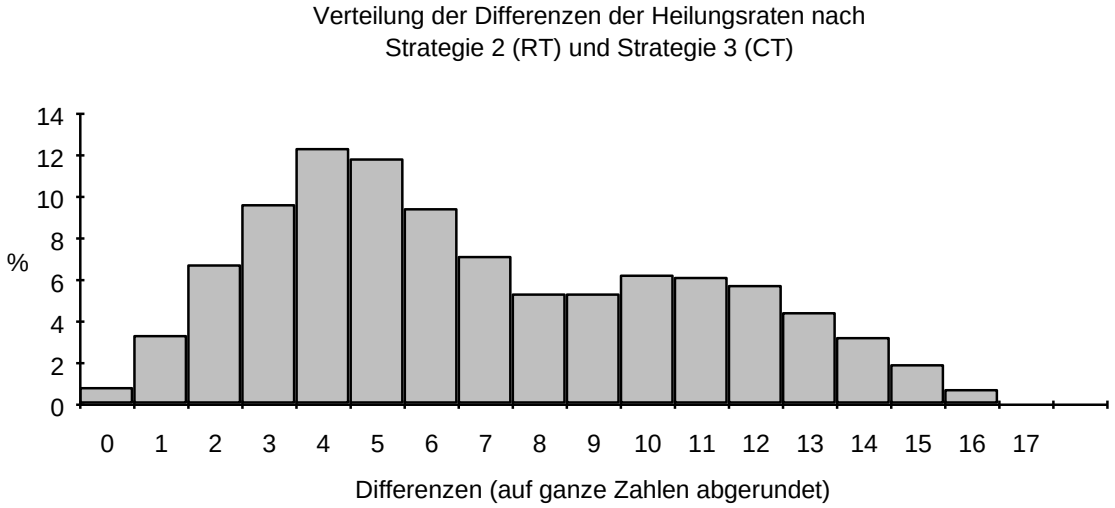


Abbildung 21







<u>Abbildungen 22-24</u> (Anm.: Auf eine Darstellung der Differenzen unter Einschluß von Strategie 4 (CMT) wurde verzichtet)

5.2.4 Analyse der Kombinationsbehandlung (CMT)

Wie die Tabelle 37 und die Abbildung 21 verdeutlichen, wiesen die Differenzen der Heilungsraten unter Einschluß der kombinierten Behandlung aus Strahlentherapie und adjuvanter Chemotherapie (Lap-CMT, RT-CMT, CMT-CT) vor allem aufgrund der Unsicherheit über die Erfolgsrate einer Rezidivbehandlung mittels konventioneller Chemotherapie (angenommener minimaler Wert: 25%, maximaler Wert: 65%) eine erhebliche Streuung auf und überlappten sämtlich weit in den negativen und positiven Bereich.

Wir untersuchten den Einfluß der Ausprägung des Parameters „Salvagerate mittels konventioneller Chemotherapie nach Rezidiv bei Kombinationsbehandlung“ auf die Heilungsrate durch Strategie 4 (CMT). Die Ergebnisse setzten wir in Beziehung zur Heilungsrate nach Strategie 2 (RT), welche sich in den vorausgehenden Berechnungen (Kap. 5.2.2 und 5.2.3) als überlegen gegenüber Strategie 1 (Lap) und 3 (CT) erwiesen hatte.

Bei angenommenen Salvageraten nach CMT-Rezidiv von 20 und 30% war Strategie 2 (RT) der Strategie 4 (CMT) in allen Fällen überlegen (Abb. 26, Tab. 39). Bei einer Salvagerate von 40% überlappten sich die Differenzen der Heilungsraten gering. Bei Salvageraten von 50 bis 60% wies die Kombinationsbehandlung nach den hier vorgenommenen Berechnungen etwa gleich gute Heilungsaussichten auf wie die Strategie mit alleiniger Strahlentherapie. Die Mittelwerte der Heilungsraten lagen unter Verwendung der plausibelsten Annahmen für die übrigen Parameter bei einer angenommen Salvagerate nach CMT-Rezidiv von 50% bei 89,8% und von 60% bei 91,8% gegenüber einem Ergebnis nach Strahlentherapie von 91,0% (Tab. 38). Mittelwerte und Mediane wiesen vergleichbare Werte auf. Bei einer Salvagerate nach CMT-Rezidiv von 70% war die Strategie 4 der Strategie 2 in nahezu allen Fällen überlegen (Abb. 26).

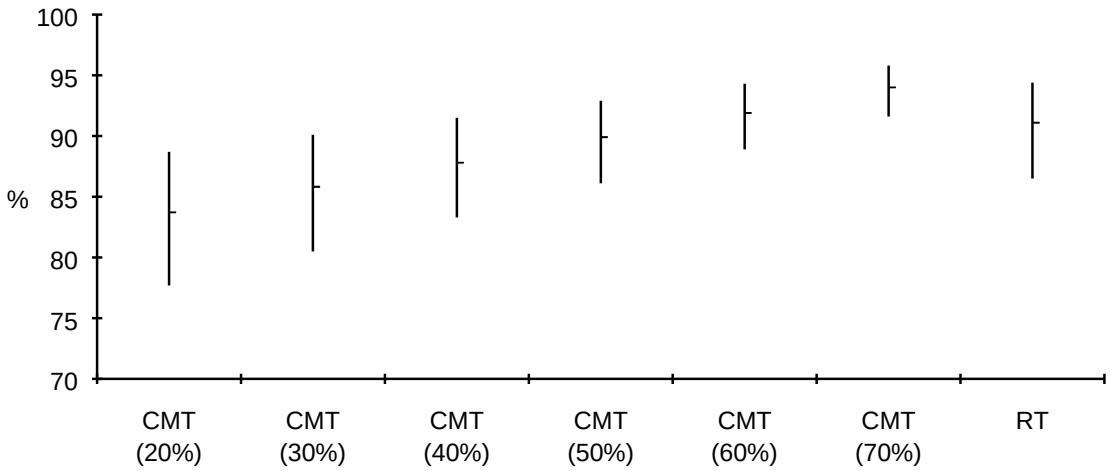
Tabelle 38: Heilungsraten für Strategie 4 (CMT) in Abhängigkeit von den Salvageraten mittels konventioneller Chemotherapie

Heilungsraten (n = 59.049)	Ergebnisse nach Strategie 4 (CMT) unter der Annahme verschiedener Rezidivraten mittels Chemotherapie						Strategie 2 (RT)
Salvageraten mittels Chemotherapie nach CMT	20%	30%	40%	50%	60%	70%	
Plausibelste Annahmen für alle anderen Parameter	83,6	85,7	87,7	89,8	91,8	93,9	91,0
Minimum	77,7	80,5	83,3	86,1	88,9	91,6	86,5
Mittelwert ± StAbw.	83,6 ± 2,7	85,7 ± 2,4	87,7 ± 2,0	89,8 ± 1,7	91,8 ± 1,3	93,9 ± 1,0	91,0 ± 1,7
Maximum	88,7	90,1	91,5	92,9	94,3	95,8	94,4
Median	83,9	85,9	87,9	89,9	91,6	94,0	91,1

Tabelle 39: Differenzen der Heilungsraten von Strategie 2 (RT) und Strategie 4 (CMT) unter der Annahme verschiedener Salvageraten mit konventioneller Chemotherapie nach CMT-Rezidiv

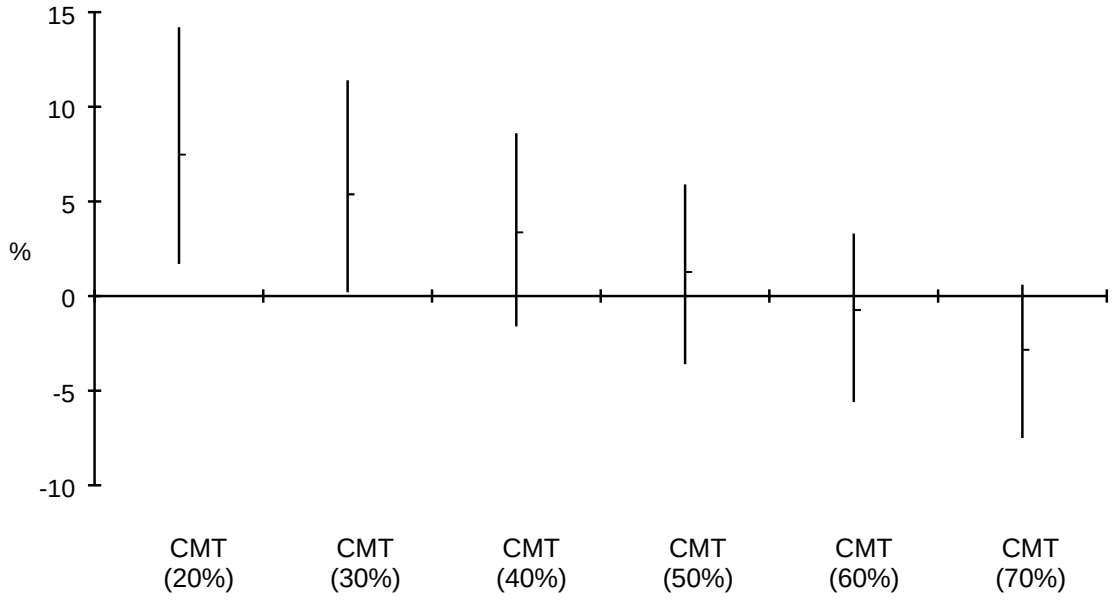
	RT-CMT					
Salvagerate mittels konventioneller Chemotherapie nach CMT	20%	30%	40%	50%	60%	70%
Plausibelste Annahmen für alle anderen Parameter	7,4	5,3	3,3	1,2	-0,8	-2,9
Minimum	1,7	0,2	-1,6	-3,6	-5,6	-7,5
Mittelwert ± Standardabweichung	7,3 ± 2,4	3,4 ± 2,2	3,2 ± 1,9	1,2 ± 1,7	-0,8 ± 1,6	-2,9 ± 1,5
Maximum	14,2	11,4	8,6	5,9	3,3	0,6
Median	7,2	5,2	3,2	1,2	-0,8	2,9

Heilungsraten für die Behandlungsstrategie CMT
in Abhängigkeit von der Salvagerate mittels konventioneller Chemotherapie
(minimale und maximale Heilungsrate sowie nach den plausibelsten Parameterausprägungen)



(In Klammern jeweils die angenommenen Salvageraten bei CMT-Rezidiv)

Paarweise Differenzen der Heilungsraten RT-CMT in Abhängigkeit von den Salvageraten mittels konventioneller Chemotherapie nach CMT (minimaler und maximaler Wert sowie nach den plausibelsten Parameterausprägungen)



Abbildungen 25-26

5.2.5 Belastung der Patienten

Nach den 4 unterschiedlichen Ansätzen sind die Wahrscheinlichkeiten für therapieassoziierte Belastungen unterschiedlich groß. Es ließen sich einige Größen nach den plausibelsten Parameterausprägungen berechnen (Tab. 40).

Für die Behandlung mittels Chemotherapie bestünde für jeden Patienten nach Strategie 1 eine Wahrscheinlichkeit von 0,440 und nach Strategie 2 von 0,368. Nach Strategie 3 und 4 erhielten 100% der Patienten eine Chemotherapie.

Patienten nach alleiniger initialer Strahlentherapie erhielten mit durchschnittlich 1,49 Therapien die meisten Behandlungen, Patienten nach alleiniger Chemotherapie mit im Mittel 1,22 die wenigsten. Die Zweittherapie nach Chemotherapie wäre grundsätzlich eine harte Salvagetherapie. Die Möglichkeit, ein erneutes Rezidiv zu behandeln bestünde nach Strategie 3 nicht (keine 2. Rezidivtherapie).

Eine harte Salvagetherapie bzw. hämatopoetische Stammzelltransplantation erhielten nach Strategie 1 13,6% aller Patienten, nach Strategie 2 12,9%, nach Strategie 3 22,1%. Nach Strategie 4 hinge dies vom Erfolg der ersten Rezidivtherapie mittels normaler Chemotherapie ab. Unter der Annahme eines Erfolges in 45% (hier: plausibelste Annahme) bekämen 16,1% eine harte Salvagetherapie.

Tabelle 40: Belastung durch die Behandlung nach den plausibelsten Parameterausprägungen

Art der Belastung	Strategie 1 Lap	Strategie 2 RT	Strategie 3 CT	Strategie 4 CMT
% Patienten mit CT	44,0%	36,8	100%	100%
% Patienten mit harter Salvagetherapie	13,6%	12,9%	22,1%	16,1%
Mittlere Anzahl der Therapiezyklen	1,42	1,49	1,22	1,45
Patienten ohne Therapie	1,5%	0,0%	0,0%	0,0%
Patienten nur mit Primärtherapie	69,0%	63,2%	77,9%	70,8%
Patienten mit genau 1 Rezidivtherapie	15,9%	23,9%	22,1%	13,1%
Patienten mit mind. 1 Rezidivtherapie	29,5%	36,8%	22,1%	29,2%
Patienten mit 2 Rezidivtherapien	13,6%	12,9%	0,0%	16,1%

6 Diskussion

6.1 Diagnostik in limitierten Stadien

6.1.1 Anmerkungen zur Methodik

6.1.1.1 Datengewinnung

Bereits die im Kapitel 2 vorgenommene Beschreibung des Vorgangs der Entscheidung zwischen Befall und Nichtbefall einzelner Lokalisationen dokumentiert die auftauchenden Probleme beim Versuch einer exakten Beschreibung des individuellen Befallsmusters. Schließlich wird nicht jede verdächtige Lokalisation bioptisch und histologisch abgeklärt, vor allem dann, wenn sich keine oder vermutlich keine weitreichenden therapeutischen Konsequenzen ergeben. Unsicherheiten über das tatsächliche jeweilige Ausmaß der anatomischen Ausbreitung bleiben auch im weiteren Therapieverlauf bis zur Erfassung eventueller Rezidive bestehen, auch wenn eine hohe Genauigkeit bei der Beurteilung des therapeutischen Erfolges entscheidend für das weitere Vorgehen ist. Rezidive werden meistens erst beim Auftreten von Symptomen entdeckt [224]. Die Grenzen zwischen kompletter und partieller Remission, zwischen partieller Remission und ausbleibender Antwort auf die Behandlung sind fließend.

Die Einführung einer Referenzpathologie versucht Schwierigkeiten in der histologischen Diagnostik gerecht zu werden. Vor allem die Grenzen zwischen gemischtzellig, lymphozytenarm und lymphzytenreich sind nicht klar konturiert [37]. Auch zwischen gemischtzelligen und nodulär-sklerosierenden Formen gibt es Übergänge. Histologische Fehlklassifizierungen von Non-Hodgkin-Lymphomen als Hodgkin-Lymphome wurden beobachtet [15]. Zudem kommt es mit Ausnahme der nodulär-sklerosierenden Form im Krankheitsverlauf nicht selten zu einer Änderung der feingeweblichen Struktur der erkrankten Gebiete. Die Reproduzierbarkeit der histologischen Klassifikation ist recht schlecht [37]. Dies gilt insbesondere für die lymphozytenarme Form. Am National Cancer Institute (Bethesda, USA) wurden 39 ursprünglich als lymphozytenarm eingestufte Fälle noch einmal überprüft. Nur 9 Patienten waren richtig eingestuft worden. 10 Fälle wurden retrospektiv als Non-Hodgkin-Lymphome klassifiziert [141], (vgl. auch: [172]). Auch in unserem Kollektiv fanden sich in einem Teil der Patienten Differenzen zwischen Primär- und Referenzpathologie (vgl. Abb. 4 in Kap. 2). Neue Fragen treten durch die Einführung neuer Subkollektive wie ALCL-Ki1-positive oder Grad 2 nodulär-sklerosierende Formen auf [15].

Im Methodikteil (Kap. 2) wurde bereits auf weitere mögliche Unsicherheiten durch Eingabefehler und lückenhafte Kenntnis der Materie hingewiesen, mit denen in allen Studien zu rechnen ist. Gerade auch in Studien mit großen Fallzahlen oder Metaanalysen ist davon auszugehen, daß trotz großer Sorgfalt ein Teil der Daten unbemerkt fehlerbehaftet ist.

6.1.1.2 Multiples Testen

Es wurde bereits auf die Problematik des multiplen Testens hingewiesen (vgl. Kap. 2.3). Werden insgesamt τ Tests durchgeführt, jeweils auf dem Signifikanzniveau α, so ist die Gesamtsignifikanz der τ Tests kleiner oder gleich der Summe aller α_i von i = 1 bis i = τ. Im allgemeinen wählt man für jeden Test $\alpha_i = \alpha/\tau$ (Bonferroni-Verfahren, ([247], S. 597ff). α ist dann das nominelle Signifikanzniveau für diese Folge von Tests.

Im vorliegenden Fall wurden 25 Variablen (Histologie, Geschlecht etc.) univariat auf ihre Assoziation mit dem Vorliegen eines okkulten Abdominalbefalls untersucht. Da als nominelles Signifikanzniveau in allen vorgenommen Untersuchungen $\alpha = 0{,}05$ gewählt wurde, läge die kritische Grenze für eine signifikante Assoziation bei der Anwendung von 25 Tests auf ein Kollektiv bei $\alpha_i = 0{,}05/25 = 0{,}002$. Wie aus den Tabellen 7 und 8 zu ersehen ist, wären damit einige der als signifikant ausgewiesenen p-Werte als nicht signifikant anzusehen. Die univariaten Berechnungen sind zum Teil als explorative Analysen hinsichtlich möglicher Einflußgrößen anzusehen (Kap. 2.3). Zum anderen Teil wurden jedoch Parameter untersucht, die bereits in anderen Untersuchungen auffällig geworden waren (vgl. Tab. 43). Die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse besitzen mit der gleichen Wertigkeit wie die Ergebnisse früherer Untersucher durchaus konfirmatorischen Charakter. Diese Ansicht wird durch die Beobachtung unterstrichen, daß der von anderen Autoren bisher nicht beschriebene Faktor „linkszervikaler Befall“ auch unter der strengen Korrektur des Signifikanzniveaus durch das recht konservative Bonferroni-Verfahren in der univariaten und multivariaten Analyse eine signifikante positive Assoziation zu einem okkulten abdominellen Befall aufwies (Kap. 6.1.2.2). Eine fälschliche Annahme eines Zusammenhangs, obwohl dieser real nicht besteht, ist damit selbstverständlich nicht ausgeschlossen. Dies liegt in der grundlegenden Natur statistischer Verfahren, die mit Irrtumswahrscheinlichkeiten rechnet. Eine Bestätigung unserer Beobachtungen in vergleichbar selektierten Kollektiven, etwa im laparotomierten Arm der H6F-Studie der EORTC wäre wünschenswert.

6.1.2 Prognostische Faktoren

6.1.2.1 Allgemeine Betrachtungen

Prognostische Faktoren für die okkulte Krankheitsausbreitung bzw. den therapeutischen Erfolg sind grundsätzlich vor allem aus drei Gründen interessant: Zum einen können sie ein Stück weit die Heterogenität der anatomischen Ausbreitung und der Reaktion auf angewendete Therapiemaßnahmen erklären, zweitens helfen sie bei der Wahl des adäquaten Therapie- und ggf. auch des diagnostischen Vorgehens und drittens helfen sie beim Verständnis der Krankheitsmechanismen [265, 187]. Die Ursachen für eine variierende Antwort bei scheinbar gleichen Grundvoraussetzungen und Risikofaktoren sind allerdings weitgehend unbekannt. Einige Faktoren, wie etwa der Widerstand des Wirtes gegen den Tumor, sind weiterhin kaum quantifizierbar [189].

Viele der in verschiedenen Studien ermittelten prognostischen Faktoren (BSG, LDH, Krankheitsausbreitung, Allgemeinsymptome etc.) sind miteinander korreliert [120, 285]. Sie reflektieren einen gemeinsam zugrunde liegenden biologischen Prozeß. In unserem Kollektiv waren in einem multivariaten Modell Geschlecht, Histologie und Mediastinalbefall, Karnofsky-Index und Erythrozytensedimentationsrate sowie links-zervikaler und Mediastinalbefall assoziiert (Tab. 12).

Tabelle 41: Prognostische Faktoren in frühen Stadien des M. Hodgkin auf der Basis einer IDHD-Analyse für verschiedene Zielparameter [189, 120]

Zielparameter	Stadium		
	CS I A	CS II A	CS IB+IIB
infradiaphragmaler Befall	Geschlecht Histologie Alter	Mediastinalbefall Anzahl LK-Areale Histologie Geschlecht	Geschlecht Mediastinalbefall E-Befall
Initiale Remission		Alter B-Symptome BSG Serum Albumin	
Rezidivfreies Überleben	Alter Topographie Geschlecht	Histologie	Geschlecht LK-Regionen > 5
Überleben			
Todesfälle durch M. Hodgkin	Alter Histologie Geschlecht	Alter Histologie	Alter Histologie Geschlecht
andere Ursachen	Alter Geschlecht	Alter Geschlecht	LK-Regionen > 5 Alter

Die Frage, welcher Faktor als unabhängiger prognostischer Faktor ermittelt wird, ist nicht selten von der Wahl des mathematischen Modells bzw. die Auswahl der berücksichtigten Faktoren abhängig [265]. Als Beispiel mag die Beobachtung von Enblad et al. (1993) dienen, die an 140 Patienten in einer multivariaten Analyse die Intensität der Infiltration mit Eosinophilen im Tumorgewebe als wichtigsten prognostischen Faktor für ein krankheitsfreies Überleben ermittelten, ein Faktor, der bisher in anderen Untersuchungen keinerlei Beachtung fand [74]. In der vorliegenden Studie fällt in diesem Zusammenhang im Vergleich mit anderen Autoren, die Risikofaktoren für einen okkulten Abdominalbefall ermittelten, der Karnofsky-Index auf. Dies möglicherweise allein deshalb, weil er in den Rechenmodellen früherer Untersuchungen keine Berücksichtigung fand [120, 284, 281, 8, 158, 187, 191, 208].

Verschiedene Prognose-Parameter haben in Abhängigkeit vom Zielparameter - infradiaphragmaler Befall, Erstremission, krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben - Kollektiv und Therapie unterschiedliche Bedeutung [110, 2, 59, 207, 26, 227, 118, 172, 75]. So wurde für 1392 Patienten in klinisch frühen Stadien (CS I-II) der EORTC-Studiengruppe eine altersunabhängige FFR- (Freedom from relapse) Quote ermittelt, wohingegen ältere Patienten ein signifikant ungünstigeres Überleben aufwiesen. Für eine erhöhte BSG verhielt es sich umgekehrt: erhöhte Rezidivrate, aber vergleichbar gutes Überleben [287]. Ein Mediastinalbefall ist offenbar nur hinsichtlich eines okkulten infradiaphragmalen Befalls von prognostischer Bedeutung. Einige der Faktoren tauchen jedoch bei unterschiedlichen Zielparametern mit großer Konstanz auf, darunter vor allem Geschlecht, Krankheitsausbreitung und histologischer Subtyp.

Lymphozytenreiche und nodulärsklerosierende Formen gelten als „günstige“ Histologien. Kaplan führt ihre günstige therapeutische Prognose im wesentlichen darauf zurück, daß sie häufig lokalisiert sind (Stadium I bzw. II), während „ungünstige“ Histologien (gemischtzellig und lymphozytenarm) häufiger bei ihrer Entdeckung höheren Stadien zugeordnet werden müssen. Dies wird durch unsere Beobachtungen bestätigt. Bei einem Vergleich innerhalb der Stadien fand Kaplan keinen Unterschied der Behandlungsergebnisse [142]. Dagegen fand Butler (1971) bei einer Betrachtung von 1220 Patienten früher Stadien Unterschiede im Therapieergebnis in Abhängigkeit von der Histologie [36]. Bei angemessener Therapie gilt die Histologie allerdings heute nicht mehr als unabhängiger prognostischer Faktor für den therapeutischen Erfolg (Culine 1989 zit. n. [292]), [285].

Frauen erkranken seltener als Männer und ihre therapeutische Prognose ist günstiger [263]. Dies mag zum Teil darauf zurückzuführen sein, daß Frauen häufiger einer nodulär-sklerosierenden Histologie zuzuordnen sind und seltener ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen lag nach Daten der IDHD in den Stadien I bis IV bei 1,89, 1,03, 2,06 und 2,59 [120]. Die unabhängige prognostische Bedeutung des Geschlechts ist offenbar gering [142].

Bei einer Analyse von mehr als 6000 Patienten mit einem Morbus Hodgkin wiesen ältere Patienten bei der Diagnosestellung häufiger fortgeschrittene Stadien, B-Symptome und eine ungünstige Histologie auf [304]. Sie waren seltener ausgiebigen Staging-Prozeduren unterzogen worden und wurden häufiger nicht behandelt als jüngere Patienten. Aber selbst unter multivariater Berücksichtigung all dieser Aspekte wiesen ältere Patienten eine kürzere Überlebenszeit auf.

Das Vorliegen und das im Krankheitsverlauf frühe Auftreten von B-Symptomen stellt ein ungünstiges prognostisches Zeichen dar. Fieber und Gewichtsverlust sind für die Stadien I und II offenbar die ungünstigsten Faktoren [58].

Der Morbus Hodgkin beginnt fast immer unifokal in Lymphknoten und nach der Kontiguitätstheorie („contiguity“-Theorie, Rosenberg und Kaplan, 1966) wird primär eine kontinuierliche Ausbreitung über die Lymphwege in Nachbarregionen angenommen [236]. Der Nachweis von Reed-Sternberg-Riesenzellen im Ductus thoracicus in Pati-

enten mit Befall hoher paraaortaler Lymphknoten läßt zudem auf die Möglichkeit eines hämatogenen Ausbreitungsweges bei einem Teil der Patienten schließen [76]. Die Theorie einer kontinuierlichen Ausbreitung ist umstritten, da der Ausbreitungsweg der Erkrankung bei vielen Patienten nicht dem Lymphfluß entspricht [187]. In Abhängigkeit vom histologischen Subtyp wurden unterschiedliche Ausbreitungswege ermittelt und Implikationen für Ätiologie und Pathogense diskutiert [187]. In einem gewissen Krankheitsstadium gewinnen die malignen Zellen offenbar an Aggressivität, dringen in die Blutbahn und ins umgebende Gewebe ein [70].

Primär sind am häufigsten die zervikalen, axillären, supraklavikulären und mediastinalen Lymphknoten betroffen. Infradiaphragmale Lymphknotengruppen (inguinal, paraaortal. etc.) stellen vermutlich wesentlich seltener den Ort der Erstmanifestation dar [248]. So wiesen von 9091 Fällen der IDHD im Stadium CS I-II 6,0 % und von 3433 Fällen im Stadium PS I-II 6,2 % einen primären Befall unterhalb des Diaphragmas auf [120]. Die Frage, ob PS I-II Patienten mit primär abdominellem Befall eine schlechtere Prognose aufweisen als supradiaphragmal befallene ist nicht geklärt [157, 133]. Magrini et al. (1995) fanden bei einer Analyse von 841 Patienten in frühen klinischen Stadien gar eine bessere Überlebensrate für Patienten mit primärem Befall unterhalb des Zwerchfells [177].

Wichtige prognostische Faktoren für das Therapieergebnis in Frühstadien betreffen die anatomische Ausdehnung, darunter Bulky disease, Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen, extranodaler Befall und massiver Milzbefall [183, 175, 66, 12, 273, 284, 142]. Das Vorliegen eines dieser Risikofaktoren erfordert entsprechend des laufenden Protokolls der Deutschen Hodgkin-Lymphom-Studiengruppe (DHSG) für klinische Stadien I und II ein intermediäres Behandlungsschema aus Chemo- und Strahlentherapie. Offenbar spielt die Topographie des supradiaphragmalen Befalls für die hier untersuchte Frage eines infradiaphragmalen Befalls ebenfalls eine wichtige Rolle [187, 158, 8].

Verschiedene klinische Studien tragen dem Vorhandensein von Risikofaktoren insoweit Rechnung, als daß Patienten mit einer ungünstigen Kombination von Variablenausprägungen einem intermediären oder gar fortgeschrittenen Behandlungsschema zugeordnet werden [56, 43, 24, 63].

Die Zuordnung zu einem „günstigen“ bzw. „ungünstigen“ Kollektiv erfolgt dabei recht heterogen nicht nur anhand der Frage des Risikos eines okkulten infradiaphragmalen Befalls, sondern auch nach dem Rezdiv-Risiko und dem Überleben. Einige der prognostisch hinsichtlich abdominellen Befalls auffälligen Parameter haben offensichtlich auch hinsichtlich des Rezidiv-Risikos und des Überlebens relevante prognostische Bedeutung [285, 120].

6.1.2.2 Prognostische Faktoren für einen okkulten abdominellen Befall

Die Beurteilung von Milz und Leber durch nichtinvasive Verfahren ist bisher unbefriedigend. Vor allem die Milz spielt bei der Frage des abdominellen Befalls eine wichtige Rolle, da sie einerseits die am häufigsten und oft die einzige betroffene Lokalisation des Bauchraums darstellt und andererseits ein eventueller Befall mit bildgebenden Verfahren wegen zu häufiger falsch negativer bzw. falsch positiver Befunde nicht sicher möglich ist [65, 219, 270, 277]. Während die diagnostische Wertigkeit bildgebender Verfahren bei fokalen Milzläsionen hoch ist, sinkt die Sensitivität bei diffusen Infiltrationen auf unter 50% [219]. Lymphome in der Milz sind typischerweise diffus und nur bei einer vergleichsweise kleinen Zahl von Fällen finden sich Noduli mit einem Durchmesser größer einem Zentimeter [248]. Durch bildgebende Verfahren (Sonographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Lymphangiographie, Gallium-Szintigraphie) kann ein abdomineller Befall daher heute weder mit der wünschenswerten Sicherheit ausgeschlossen noch gesichert werden [206, 219, 213, 197, 262, 270, 208, 154, 191]. Auch eine Laparoskopie ist nur von begrenzter Aussagekraft, da sie einen Befall von Milz und retroperitonealen Lymphknoten nicht oder nicht sicher erfassen kann [146].

Bei einer Analyse von 1059 EORTC-Patienten im klinischen Stadium I und II wurde bei fehlendem Befall der Milz in weniger als 10% ein Befall an anderer Stelle im Abdomen entdeckt, während bei einem Milzbefall in weiteren ca. 40% mit einem Befall anderer subdiaphragmaler Regionen zu rechnen war [284]. Dies entspricht weitgehend den in der vorliegenden Studie gefundenen Verhältnissen, bei denen nur in 13% der Fälle infradiaphragmalen Befalls die Milz nicht betroffen war, während bei einem Milzbefall in 44% der Fälle zudem Befälle von Leber-, Paraaortal-, Mesenterial- und/oder Iliakalregion festgestellt wurden. In 48% der Fälle war die Milzregion gar allein befallen.

Es besteht nur eine mäßige Korrelation zwischen Milzgewicht bzw. -größe und Milzbefall, so daß auch die Ermittlung eines durch Ausmessung gebildeten Milzindex (Produkt aus Länge, Breite und Dicke) nur unsichere Aussagen hinsichtlich des Vorliegens von Lymphomen erlaubt [113, 274]. Allerdings ließ sich in einer Untersuchung von Hancock et al. (1994) durch Kombination von Histologie und Milzgröße der Voraussagewert hinsichtlich eines Befalls deutlich verbessern [113]. Bei „ungünstiger“ Histologie (MC/LD) war die Milz überdurchschnittlich oft befallen (62,7%) und im Mittel schwerer (229 g), bei „günstiger“ Histologie (NS/LP) seltener befallen (37,8%) und leichter (191 g). Wurde die Wahrscheinlichkeit des Milzbefalls als Funktion des Milzgewichts aufgetragen, so lag die Wahrscheinlichkeit eines Befalls auch bei sehr kleiner Milz nie unter 20% und betrug 80%, wenn das Gewicht 270 Gramm bei ungünstiger Histologie bzw. 685 Gramm bei günstiger Histologie überschritt. Bei einem Gewicht größer 400 Gramm und ungünstiger Histologie lag die Wahrscheinlichkeit eines Befalls bei über 95%.

Erst im Zusammenhang mit weiteren prognostischen Parametern kann die Milzgröße daher möglicherweise von prognostischer Bedeutung sein. Die Wahrscheinlichkeit eines

okkulten abdominellen Befalls war in verschiedenen Studien neben der Histologie mit der Ausprägung weiterer präoperativ bekannter Parameter assoziiert [120, 284, 281, 8, 158, 187, 191, 208]. Männliches Geschlecht, erhöhte BSG, höheres Alter, fehlender Mediastinalbefall, eine größere Anzahl der befallenen Lymphknotenareale bzw. Regionen, extranodaler Befall und das Vorhandensein von B-Symptomen stellten in mehreren Untersuchungen unabhängige ungünstige prognostische Variablenausprägungen dar.

Tabelle 42: Sensitivität und Spezifität nichtinvasiver bildgebender Verfahren zur Beurteilung des *Vorliegens eines abdominellen Befalls beim Morbus Hodgkin.*

Quelle (Erstautor)	Verfahren	n	falsch neg. (%)	falsch pos. (%)	Übereinstimmung mit Laparotomie
Pantelides 1989	CT	18	60%	100%	40%
nach: Plat 1990	Sono (Milz)	?	49%	6%	72%
	Sono (Leber)	?	36%	29%	89%
	CT (Milz)	?	67%	24%	58%
	CT (Leber)	?	75%	0%	98%
	CT (retroper. LK)	?			87%
	Gallium-Szinti (Milz)	?	62%		
	Gallium-Szinti (Leber)	?	48%		
	Lymphangio	?	0-15%	18-25%	91-95%
Pfau 1991	Lymphangio	171	21%	71%	70
Muskat 1991	Lymphangio.	86	45%		76%
	CT	53	40%		76%
Sombeck 1993	Lymphangio	125	29%	31%	65%
	CT	33	29%	67%	58%
Stomper 1993	Lymphangio	51	18%	58%	73%
	Gallium Szinti	41	22%	25%	78%
	CT (LK)	51	18%	43%	78%
	CT (Milz)	51	89%	0%	67%
Pendlebury 1994	Lymphangio	27	30%		
	CT	52	23%		
	Galllum-Szinti	39	28%		

In klinisch frühen supradiaphragmalen Stadien sind B-Symptome häufig mit einem okkulten abdominellen Befall assoziiert - in einigen Studien in mehr als 40% oder gar über 50% der Patienten im klinischen Stadium IIB [193, 187]. Mit zunehmender Ausbreitung der Erkrankung treten sie häufiger auf, insbesondere eine starke Gewichtsabnahme findet sich meistens erst in fortgeschrittenen Stadien. Bei einer Untersuchung von 1225 Patienten wiesen nach Abschluß der klinischen Stadieneinteilung im Stadium I 8% der Patienten B-Symptome auf, im Stadium II waren es 28%, im Stadium III 43% und im Stadium IV 63% (nach [142]).

In einer Untersuchung von Trotter et al. (1985) wurden von 425 Patienten in frühen klinischen Stadien 24% laparotomiebedingt nach PS III/IV höher eingestuft. 71% der Patienten mit abdominellem Befall wiesen einen Milzbefall auf. In einer multivariaten Analyse waren die wichtigsten prognostischen Faktoren: B-Symptome ($p < 0{,}001$), Histologie ($p < 0{,}001$) und Geschlecht ($p = 0{,}01$). Klinisches Stadium, Rasse und Alter waren ohne Einfluß. Das niedrigste Risiko wiesen asymptomatische weibliche Patienten mit nodulärsklerosierender Histologie (6%) oder lymphozytendominantem Subtyp (8%) auf. Das höchste Risiko war für Männer mit multiplen B-Symptomen und gemischtzelliger (85%) oder lymphozytenarmer Histologie (93%) zu verzeichnen [281].

In der Studie von Mauch et al. (1990) wurde bei 552 Patienten in 24% ein okkulter abdomineller Befall festgestellt. Faktoren, die in einem multivariaten Modell infradiaphragmalen Befall vorhersagten, waren Geschlecht ($p = 0{,}003$), B-Symptome ($p = 0{,}027$) und Anzahl der befallenen Regionen ($p = 0{,}003$), Alter ($p = 0{,}08$) und Histologie waren ohne signifikanten Einfluß. Die Wahrscheinlichkeit für eine Höhereinstufung war am geringsten für weibliche CS IA-Patienten mit Mediastinalbefall (0 von 15), gefolgt von CS IA-Patientinnen mit alleinigem linksseitigen hochzervikalen Befall (1 von 24) [187].

Mendenhall et al. (1993) versuchten auf der Basis der Analyse von 216 pädiatrischen Patienten ein Vorhersagemodell für abdominellen Befall basierend auf B-Symptomatik, Histologie, Erythrozytensedimentationsrate, Anzahl und Lokalisation der befallenen Regionen zu entwickeln, das auch eine hochsignifikante Trefferquote aufwies ($p < 0{,}001$). Allerdings führte dieses Modell dennoch zu einem hohen Anteil an falsch negativen Ergebnissen in 26% der Fälle und falsch positiven in 32%. Auch ein Modell zur Beurteilung des Milzbefalls bzw. massiven Milzbefalls auf der Basis des alterskorrigierten Milzgewichts war zwar signifikant ($p = 0{,}017$ bzw. $p = 0{,}031$) jedoch insbesondere mit einer hohen Rate falsch positiver Ergebnisse behaftet. [191]

Leibenhaupt et al. (1989) untersuchten 915 Patienten in frühen klinischen Stadien. 20% der CS I-Patienten und 30% der CS II-Patienten wurden nach PS III bzw. IV höher eingestuft. Keiner der Patienten im CS I wurde nach PS IV eingestuft. Niedrigrisikogruppen mit einem Anteil okkulten abdominellen Befalls von weniger als 5% waren Frauen im klinischen Stadium I, CS I-Patienten mit alleinigem Mediastinalbefall und CS I-Männer mit entweder lymphozytenreicher oder interfollikulärer Histologie. Keine Frau im klinischen Stadium I mit nodulärsklerosierender Histologie (0 von 21) wies Lymphome unterhalb des Zwerchfells auf. Auch CS II-Frauen, die jünger als 27 Jahre alt waren und einen Befall in weniger als 4 Regionen aufwiesen, waren mit einem Anteil von 9% infradiaphragmalen Befalls vergleichsweise selten betroffen. Vor allem männliches Geschlecht und gemischtzellige Histologie waren mit einem erhöhten Risiko für einen abdominellen Befall assoziiert. Das Vorhandensein von B-Symptomen war ohne prognostische Bedeutung. Die Autoren forderten eine routinemäßige diagnostische Laparotomie für die Mehrheit aller Patienten in frühen klinischen Stadien. Nur wenige kleine Niedrigrisikosubkollektive könnten ausgespart bleiben, wenn neben Mantelfeld auch Milz und Paraaortalregion mitbestrahlt würden. [158]

Tabelle 43: Prognostische Faktoren für okkulten abdominellen Befall (nur multivariate Analysen)

(Erster) Autor	Pat.	Stadium	Faktoren	Signifikanz p
Henry-Amar 1990 (IDHD)	1169	CS IA	Geschlecht	p < 0,001
			Histologie	p < 0,001
			Alter	p = 0,009
"	2141	CS IIA	Mediastinalbefall	p < 0,001
			Anzahl der befallenen LK-Areale	p < 0,001
			Histologie	p < 0,001
			Geschlecht	p = 0,004
"	739	CS IB+IIB	Geschlecht	p < 0,001
			Mediastinalbefall	p = 0,001
			E-Befall	p = 0,001
Tubiana 1984b	1059	CS I-II	Anzahl befallener Regionen	„hochsignifikant“
Trotter 1985	425	CS I-II	Symptome	p < 0,001
			Histologie	p < 0,001
			Geschlecht	p = 0,01
Aragon de la Cruz 1989	342	CS I-II	Fieber	p < 0,001
			Nachtschweiß	p < 0,01
			Histologie	p < 0,001
			Größe des Mediastinalbefalls	p < 0,005
			Anzahl der LK-Areale	p < 0,005
Leibenhaupt 1989	137	CS I	Geschlecht	
			Mediastinalbefall	
			Histologie	
"	778	CS II	Geschlecht	
			Anzahl der befallenen Regionen	
			Alter	
Mauch 1990	552	CS I-II	Anzahl befallener Regionen	p = 0,003
			Geschlecht	p = 0,003
			B-Symptome	p = 0,03
Mendenhall 1993	216	CS I-II	BSG	
			Histologie	
			B-Symptome	
			Anzahl befallener Regionen	
Pendlebury 1994	62	CS I-II	Anzahl befallener Regionen	p = 0,007
eigene Beobachtung 1995	391	CS I-II limitiert	Linkszervikaler Befall	p < 0,001
			Mediastinalbefall	p = 0,009
			Karnofsky-Index	p = 0,004
			Histologie	p = 0,04

Aragon de la Cruz et al. (1989) aus Spanien analysierten mit einem multivariaten Modell das Risiko eines okkulten abdominellen Befalls in 341 Patienten. Histologie, B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß), die Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen und die Größe des Mediastinalbefalls stellten danach unabhängige prognostische Para-

meter dar. Mediastinalbefall war dabei wie in unserer Studie negativ mit infradiaphragmalem Befall assoziiert. [8]

Whillis und Hancock (1989) sind mit Verweis auf Haybittle et al. (1985) der Ansicht, daß sich aus Alter, Geschlecht, histologischem Subtyp, Erythrozytensedimentationsrate, Vorhandensein oder Abwesenheit mediastinalen Befalls mittels multivariater Analyse ein „prognostischer Index“ bilden lasse, mit dessen Hilfe sich die Wahrscheinlichkeit abdominellen Befalls voraussagen läßt. So ließen sich drei Gruppen mit hohem, mittlerem und niedrigem Risiko bilden. Niedrigrisikopatienten ließen sich mit Strahlentherapie auf das Mantelfeld und Hochrisikopatienten mit kombinierter Strahlen- und Chemotherapie behandeln. Nur für die mittlere Gruppe erscheine weiterhin eine diagnostische Laparotomie angebracht [306].

Es zeigt sich allerdings beim Vergleich verschiedener Studien, daß es zwar einzelne Parameter gibt, die in nahezu allen Studien mit dem Risiko eines abdominellen Befalls assoziiert waren, andere Variablen jedoch nur in einigen Untersuchungen als prognostische Parameter auffielen (Alter, E-Befall, klinisches Stadium). Dies ist nur zum Teil durch biometrisch begründete Aspekte aufgrund unterschiedlich großer untersuchter Kollektive erklärbar - in großen Kollektiven treten weniger bedeutende Einflüßgrößen deutlicher bzw. signifikant zutage. Die Wahl geeigneter Parameter für einen prognostischen Index, so sie denn nicht mit großer Regelmäßigkeit reproduziert werden können, erscheint so immer ein wenig willkürlich.

Auch unsere Untersuchung erlaubt auf der Basis der Ergebnisse multivariater Analysen und den so gefundenen unabhängigen Risikofaktoren für jeden Patienten die Berechnung eines Erwartungswertes für das Risiko des Vorkommens infradiaphragmaler Lymphome und die Bildung von Hoch- und Niedrigrisikogruppen. Die „Vorhersage“ von Daten, die in eine Modellbildung eingehen, liefert allerdings im Vergleich zur Vorhersage unabhängiger Daten immer ein überoptimistisches Bild.

Wir verglichen das von uns ermittelte Modell der vier Faktoren „linkszervikaler Befall“, „Mediastinalbefall“, „Karnofsky-Index“ und „Histologie“ mit den von anderen Autoren berechneten Modellen hinsichtlich der Güte der Anpassung (vgl. Tab. 43). Dazu wanden wir die Modelle mit den entsprechenden Faktoren von Henry-Amar et al. (1990) für CS IA, von Leibenhaupt et al. (1989) für CS I sowie von Trotter et al. (1985) für CS I-II auf das hier untersuchte Kollektiv an und berechneten die entsprechenden Log-Likelihoods (hier nicht näher dokumentiert). Das hier ermittelte Modell war den anderen Modellen sämtlich deutlich überlegen. Die Hinzunahme weiterer hier nicht ermittelter Faktoren aus dem IDHD-Modell erhöhte die Anpassungsgüte nur unbedeutend. Bei der Bewertung dieses Ergebnisses ist allerdings zu bedenken, daß die von anderen Autoren ermittelten Modelle an Kollektiven gewonnen wurden, die mit unserem nur bedingt verglichen werden können.

Das in der vorliegenden Studie betrachtete Kollektiv stellt im Gegensatz zu den von anderen Autoren betrachteten Patienten ein bereits selektiertes Kollektiv dar mit einem Ausschluß verschiedener auch für die Wahrscheinlichkeit abdominellen Befalls bedeut-

samer Variablen bzw. Variablenausprägungen. Bereits die Berechnungen von Leibenhaupt et al. (1989) und Henry-Amar et al. (1990) zeigten, daß sich für verschiedene Subkollektive (CS I versus CS II; CS I/IIA versus CS I/IIB) unterschiedliche prognostische Parameter ergeben [158, 120]. Ein extranodaler Befall wurde in der vorliegenden Studie explizit ausgeschlossen. Die hier vorgenommene Selektion ist vermutlich ein wichtiger Grund, warum weitere der in den zuvor genannten Studien ermittelten Parameter wie die Anzahl der befallenen Regionen bzw. Areale, oder das klinische Stadium in den hier vorgenommenen Analysen eine untergeordnete bzw. keine Rolle spielten.

Histologie und fehlender Mediastinalbefall sind zwei Faktoren, die auch in früheren Studien auffielen (vgl. Tab. 43). Erniedrigter Karnofsky-Index und linkszervikaler Befall sind allerdings Parameter, die erstmals auftauchen. Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist daher in diesem Punkt erklärungsbedürftig. Die meisten Studien stellen retrospektive Analysen dar, und der Karnofsky-Index war vermutlich nicht oder nicht in ausreichender Häufigkeit bestimmt worden, um in einer multivariaten Analyse Berücksichtigung finden zu können. In der vorliegenden Studie war er mit der BSG assoziiert, ein Faktor, der bereits früher als prognostischer Parameter ermittelt worden war [191] und auch hier eine grenzwertige Assoziation ($p = 0{,}06$) mit dem abdominellen Befall zeigte. Möglicherweise wäre also auch in anderen Studien der Karnofsky-Index aufgefallen, so er denn bestimmt worden wäre. Ein prognostisches Modell unter Einschluß des Karnofsky-Index erscheint allerdings grundsätzlich problematisch, insbesondere in einer Multicenterstudie, da es sich um einen Parameter handelt, dessen Ausprägung im Gegensatz etwa zu Geschlecht, Alter und Laborergebnissen durch die subjektive Beurteilung des Diagnostikers moduliert wird. Eine Reproduzierbarkeit des gefundenen Ergebnisses erscheint unsicher, wenn sich die Unterschiede in den Ausprägungen - wie im hier untersuchten Kollektiv nahezu ausschließlich (bis auf drei Fälle mit einem Karnofsky-Index von 8) - auf die Indizes 9 und 10 beschränken.

Mehr als der Karnofsky-Index verwundert auf den ersten Blick die hochsignifikante und einzigartige prognostische Relevanz eines linkszervikalen Befalls. Der wiederholt in verschiedenen Studien als bedeutsam ermittelte Mediastinalbefall weist allerdings bereits auf den Stellenwert topographischer supradiaphragmaler Konstellationen für die infradiaphragmalen Verhältnisse hin [8, 158, 120].

Tatsächlich unterstützen die hier gefundenen Verhältnisse die Theorie von Kaplan und Rosenberg (1966) eines unizentrischen Beginns der Erkrankung und Metastasierung über die Lymphwege [236, 142]. Glatstein et al. (1970) hatten in einer Serie von 100 laparotomierten Patienten bei 30 CS I-Patienten mit alleinigem linkszervikal-supraclavikulärem Befall in 40% abdominelle Lymphome entdeckt, während bei alleinigem rechtszervikal-supraclavikulärem Befall nur 8% der Patienten laparotomiepositiv waren (Glatstein, zit. n. [142, S. 299]).

Auch Leibenhaupt et al. (1989) fanden bei Beifall nur einer Halsseite eine etwas höhere Assoziation mit positivem Laparotomiebefund, wenn die linke Halsseite betroffen war

(25% versus 19%) [158]. Der Unterschied war jedoch bei insgesamt kleiner Fallzahl nicht signifikant (p = 0,63). Mauch et al. (1990) fanden im Widerspruch zu dem hier erhobenen Befund dagegen eine höhere Rate laparotomiepositiver Fälle bei alleinigem rechtsseitigen gegenüber alleinigem linksseitigen Halsbefall (19% versus 8%) [187]. Hinweise auf weitere Untersuchungen mit unterschiedlichen Ergebnissen finden sich bei Kaplan [142].

Grafik 2: *Metastasierungswege bei primär rechts- bzw. linkszervikalem Befall nach Kaplan (aus: [142, S. 298])*

Roth (1985) setzte die Befallsmuster von 132 Patienten mit linkszervikalem Befall denen von 111 Patienten mit rechtszervikalen Lymphomen gegenüber (Patienten der Universitäten Köln, Gießen und Marburg). Bei linkszervikalem Befall und zwei befallenen Regionen war in 88% (21 von 24) als zweite „Region“ die Milz bzw. abdominale Lymphknoten befallen. Hingegen war bei rechtszervikalem Befall und zwei befallenen Regionen in 83% (20 von 24) als zweite „Region“ das Mediastinum bzw. der Lungenhilus betroffen [239]. Waren drei so definierte Regionen betroffen, so nivellierten sich diese Unterschiede weitgehend, da bei linkszervikalem Befall als drittwichtigste Region Mediastinum/Lungenhilus und bei rechtszervikalem Befall Milz/Abdomen hinzukam. Roth spricht von einer schrittweisen Ausbreitung der Erkrankung: rechtszervikal ⇒ Mediastinum ⇒ Abdomen bzw. linkszervikal ⇒ Abdomen ⇒ Mediastinum [239, S. 161ff.].

Aufgrund der Beobachtungen von Roth erwarteten wir im klinischen Stadium I deutlichere Unterschiede zwischen primär links- und rechtszervikalem Befall hinsichtlich der Entdeckung abdomineller Lymphome als im klinischen Stadium II. Diese Vermutung konnte in einer explorativen Analyse jedoch nicht bestätigt werden. Im CS I waren bei linkszervikalem Befall 30,2% der Patienten laparotomiepositiv gegenüber 33,3% im CS II (rechtszervikal CS I: 26,0%; CS II: 24,6%). (Im Ergebnisteil nicht dokumentiert).

Nach Kaplan (1980) metastasieren linkszervikale Lymphome über den Ductus thoracicus ins Abdomens. Allerdings fließt die Lymphe, vorgegeben durch Klappen, entgegen dieser Ausbreitungsrichtung. Er diskutiert daher die Möglichkeit einer Umkehr der Strömungsrichtung durch supraklavikuläre Lymphome im linken Venenwinkel mit nachfolgender Lymphstase und Klappeninsuffizienz [142]. Roth hält dagegen eine andere lymphatische Verbindung zwischen linker Halsregion und abdominellen Lymphknoten für den wahrscheinlicheren Metastasierungsweg, nämlich Anastomosen der interkostalen Lymphbahnen, die parallel zum Ductus thoracicus verlaufen [239].

Es stellt sich die Frage, wieweit die durch die Laparotomie entdeckten infradiaphragmalen Befälle mit dem tatsächlichen Befallsmuster übereinstimmen. Selbst wenn systematisch nach den international anerkannten Regeln vorgegangen wird, ist nur im Falle eines Milzbefalls mit einer nahezu 100prozentigen Entdeckung der Lymphome zu rechnen, da die Splenektomie eine gründliche makroskopische Betrachtung und histologische Aufbereitung ermöglicht. Praktische Überlegungen und Erfahrungen machen es wahrscheinlich, daß in anderen Lokalisationen, etwa der Leber oder des schwer zugänglichen Retroperitoneums, weniger sichere Erkenntnisse über den tatsächlichen Befall gewonnen werden bzw. gewonnen werden können. Operationstechnische Grenzen, der Wunsch, den Patienten nicht unnötig durch einen umfassenden Eingriff zu belasten, die Erfahrung des Chirurgen, die Kooperation von Therapeut und Diagnostiker sind Aspekte, die hier zu nennen sind. In Gesprächen mit Internisten und Chirurgen wird deutlich, daß etwa lymphographisch verdächtige Regionen eher biopsiert werden als nicht verdächtige. Übereinstimmungen des lymphographischen Befundes mit der Laparotomie werden in der Literatur für Lymphknoten mit 65-95% angegeben [219, 213, 197, 262, 270]. Es erscheint nach diesen Überlegungen nicht ausgeschlossen, daß hier ein systematischer Fehler vorliegt.

Die Dunkelziffer jener Befälle, die auch durch die Laparotomie nicht erfaßt wurden, erscheint nicht sicher abschätzbar. Ob tatsächlich in frühen klinischen Stadien nur in ca. 10% okkulten infradiaphragmalen Befalls kein Milzbefall vorliegt, bleibt daher fraglich [284], (eigene Beobachtung). Auffällig sind in der vorliegenden Untersuchung vor allem die zwei Patienten mit einem isolierten Leberbefall und 4 Patienten mit einem isolierten Befall des Leberhilus. Nach übereinstimmenden Aussagen in der Literatur entsteht der Morbus Hodgkin nie primär in der Leber und bei Leberbefall sei grundsätzlich eine lienale Mitbeteiligung zu erwarten [219]. Bisher sind in der Literatur nur drei Ausnahmen von dieser Regel beschrieben und auch diese lassen sich anfechten, etwa mit dem Argument von okkulten Mikrometastasen [103]. Entweder liegen in der vorliegenden Untersuchung zwei weitere der äußerst seltenen Ausnahmen vor oder es besteht ein Fehler in der histologischen Beurteilung.

6.2 Behandlung limitierter Stadien

6.2.1 Anmerkungen zur Methodik

6.2.1.1 Grundsätzliches

Bei der Beschäftigung mit Zahlen und Prozenten wird leicht ein Grad von Objektivität in der Erfassung der klinischen Realität suggeriert, der über die Unsicherheiten hinwegtäuschen kann, mit denen das Zahlenmaterial möglicherweise behaftet ist. Die Modellrechnung erfordert eine „Reduzierung auf das Wesentliche“, eine Schematisierung der klinischen Alltagsrealität, die, wenn es wie im vorliegenden Fall um Unterschiede verschiedener Therapieregime von wenigen Prozent geht, zu relevanten Verzerrungen führen kann.

Allein bei der Betrachtung der unterschiedlichen Therapieansätze bei Erwachsenen und Kindern wird deutlich, daß das, was in einem Fall als vergleichsweise unwesentlich erscheint - die Beeinträchtigung des Knochenwachstums durch eine hochdosierte Strahlentherapie - im anderen Fall eminente Bedeutung haben kann. Auch bei Erwachsenen mögen hier nicht berücksichtigte und sich daher nicht in Prozenten niederschlagende subletale Komplikationen - etwa die mögliche Beeinflussung der Fertilität bei jungen Erwachsenen mit Kinderwunsch - eine Abweichung vom Schema sinnvoll erscheinen lassen. Auch ein höheres Sepsisrisiko bei Splenektomie in jungen Jahren im Vergleich zu älteren Menschen kann als Argument zur Berücksichtigung des Alters bei der Wahl des Therapieregimes angeführt werden.

In den verwendeten Modellgleichungen werden die Differenzen der FFTF-Raten zum Gesamtkollektiv rechnerisch als Ausgangskollektiv für eine nachfolgende Rezidivtherapie verwendet. Dabei wurden allerdings jene Patienten, die wegen möglicher Kontraindikationen (Alter, kardiopulmonale Situation etc.) für eine harte Salvagetherapie bzw. hämotopoetische Stammzelltransplantation überhaupt nicht mehr einer entsprechenden Weiterbehandlung zugeführt werden können, nicht berücksichtigt. Solche Patienten erhalten Individualdosierungen mit kurativer oder palliativer Intention. Das Ausgangskollektiv für eine extrem belastende Rezidivtherapie könnte also etwas kleiner sein als hier vereinfachend postuliert.

Auch Spätkomplikationen nach Ablauf von 10 Jahren gehen nicht in die hier gefundenen „Heilungsraten“ ein (siehe Kap. 6.2.6), so daß nur eingeschränkt von echter Heilung gesprochen werden kann.

Eine Vereinfachung der Realität stellt auch die Möglichkeit von maximal 2 Rezidivtherapien mit kurativer Intention dar. In der Praxis finden sich allerdings Patienten, die 3 und mehr Rezidivtherapien erhielten, durchaus nicht immer nur von palliativem Charakter. Zudem werden in Einzelfällen auch Salavagetherapien mit Strahlentherapie nach Chemotherapierezidiv angewendet [234].

Was die Modellrechnung voraussetzt und die Ergebnisse leisten, sind eine gedankliche Klärung der Einflußfaktoren auf die Heilungsrate limitierter Stadien des Morbus Hodgkin. Das Bemühen um eine Minimierung der vorhandenen methodischen Schwie-

rigkeiten führt zudem zur Forderung nach einer Verbesserung der internationalen Vergleichbarkeit von Therapiestudien (vgl. Kap. 6.2.1.3).

Ein grundlegendes Problem zur Ermittlung echter Behandlungsunterschiede stellen die vorhandenen vergleichsweise niedrigen Fallzahlen bei einer relativ seltenen Erkrankung mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate von etwa 7.400 pro Jahr in den gesamten USA dar [260]. Angaben zur erforderlichen Zahl von Patienten in klinischen Studien, die die heute weit verbreitete Logrank-Methode zur Ermittlung von signifikanten Outcome-Unterschieden benutzen, finden sich in den Tabellen von Freedman (1982) [87]. Danach sind zum Nachweis einer Verbesserung eines Endpunktes (FFTF, RFS, Überleben etc.) von 70% um 10% auf 80% auf einem Signifikanzniveau von 5% mit einer Power von 90 Prozent 650 Patienten notwendig. Der Nachweis einer Verbesserung um 5% erfordere unter den gleichen statistischen Bedingungen 2700 Patienten. Möchte man die Irrtumswahrscheinlichkeit auf 1% senken und die Power - also die Chance, auch tatsächlich einen Unterschied zu finden, wenn dieser existiert - auf 95 Prozent verbessern, so werden danach ca. 5000 Patienten benötigt. Der gut gesicherte Nachweis kleiner Unterschiede erfordert also sehr große Fallzahlen. Kompliziert wird diese Situation bei vergleichsweise guten Therapieergebnissen durch die Notwendigkeit langzeitiger Beobachtungen, um z. B. die Frage klären zu können, ob der Therapieerfolg auch anhält oder ob der durch eine Intensivierung verbesserte Therapieerfolg nicht durch schwere Spätkomplikationen zunichte gemacht wird. Metaanalysen - wie die hier durchgeführte - und die verbesserte Vergleichbarkeit von Studienergebnissen werden neben großen randomisierten Studien nationaler und internationaler Studiengruppen („Megatrials“, Pfreundschuh et al. 1992 [216]) zur Erzielung großer Fallzahlen immer wichtiger, um auch geringe Unterschiede verschiedener diagnostischer und therapeutischer Strategien aufdecken zu können.

6.2.1.2 Mathematische Aspekte

Die verwendeten Parameter sind nicht unabhängig voneinander und die erhaltenen Ergebnisse stellen keine Zufallsvariablen dar. Dies impliziert gewisse biometrische Einschränkungen.

Es ist durchaus möglich, daß z. B. die Zahl der Laparotomiepositiven die Möglichkeiten der Heilung mittels Strahlentherapie beeinflußt, indem etwa ein vergleichsweise hoher Anteil von Laparotomiepositiven das Verhältnis von Stadium III zu Stadium IV zugunsten von Stadium IV verschiebt und damit die Heilungsrate mittels Strahlentherapie verschlechtert. Ein weiteres Beispiel: Die Möglichkeiten der Heilung durch eine Salvagetherapie sind nicht unabhängig von der Intensität der Erstbehandlung. Besonders anschaulich wird diese Abhängigkeit, wenn ein einzelner Parameter stark verändert wird (z.B. Erhöhung des Anteils der Laparotomiepositiven auf 80%) bei gleichzeitiger Beibehaltung der Ausprägungen für die anderen Variablen. In der vorliegenden Studie wurden die berücksichtigten Parameter dennoch als unabhängige Variablen behandelt, da in einem gewissen schmalen vorgegebenen Bereich zwischen angenommenem Minimal-

und Maximalwert der einzelnen Parameterausprägungen eine weitgehende Unabhängigkeit angenommen werden darf.

Da mit den Ergebnissen der 4 Behandlungsstrategien keine Zufallsvariablen verglichen werden, sind mathematische Prozeduren, die Zufälligkeit verlangen, hier die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung, mit Zurückhaltung zu verwenden. Wie die grafische Darstellung der Verteilungen der Differenzwerte und auch der Ergebnisse der Strategie 2 (alleinige Strahlentherapie) zeigen, bestand zudem zum Teil keine Normalverteilung (vgl. Abb. 19, 22-24). Dennoch bieten die berechneten Größen einen gewissen Anhaltspunkt für Vor- bzw. Nachteile der einen oder anderen Strategie, zumal die Mittelwerte jeweils weitgehend dem Median entsprechen.

6.2.1.3 Vergleichbarkeit der Daten verschiedener Studien

Zur Beurteilung des Therapieerfolges wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedliche Endpunkte (krankheitsfreies Überleben, rezidivfreies Überleben etc.) verwendet, die ihrerseits nicht einheitlich definiert wurden. Unterschiede beziehen sich vor allem auf den Beginn des Berechnungszeitraums (Aufnahmetag in das Krankenhaus, erster Behandlungstag, Tag der Transplantation oder Behandlungsende mit Erzielung einer kompletten Remission) und auf die Ereignisse, die als Versagen zählen [207, 42, 295, 287, 24, 151, 173, 312, 80, 2, 5, 54, 90, 161, 59, 126, 237, 183, 167].

Die deutsche Hodgkin-Lymphom-Studiengruppe verwendet neben den Endpunkten Überleben, komplette Remission und rezidivfreies Überleben das FFTF (= Freedom from treatment failure) [167]. Beginn des Berechnungszeitraums für das FFTF ist der Behandlungsbeginn. Als Therapieversagen zählen die nachfolgenden Ereignisse, die mit dem Anspruch einer langfristigen Heilung durch die geplante Therapie unvereinbar sind:

1. Progreß unter Therapie,
2. Indikation zu zusätzlicher Salvagetherapie,
3. Rezidiv in jeglicher Lokalisierung,
4. Tod, der nicht eindeutig Tumor und Therapie unabhängig ist.

In die Berechnungen des krankheitsfreien Überlebens (DFS = Disease free survival) in der Studie von Pavlovsky et al. (1988) gingen als Therapieversager alle Ereignisse ein, die keiner vollständigen positiven Behandlungsantwort entsprachen. Partielle Remission, Krankheitsprogression, Tod während der Induktion wurden als „rezidiviert“ während des ersten Monats gewertet [207]. Damit entspricht diese Definition weitgehend dem FFTF der DHSG. Allerdings wurden in den so berechneten DFS-Raten im allgemeinen die Todesfälle ohne klinische bzw. autoptische Anzeichen für einen Hodgkin-Befall nicht als Ereignis gewertet, so daß z. B. Todesfälle durch Sekundärneoplasien keine Berücksichtigung fanden [42]. Eine Gleichsetzung des DFS mit FFP (= Freedom from progression of disease) findet sich bei Verger et al. (1988), die den ersten Tag der Therapie als Beginn des Berechnungszeitraums verwendeten [295]. Auch in den

EORTC-Studien [287, 43, 35], in den Mailänder Studien [24], bei der BNLI [110], am MSKCC [310] und bei Hurd et al. (1990) [134] begann der Berechnungszeitraum des DFS bzw. FFP mit dem Behandlungsbeginn.

Koziner et al. (1986) wandten den Begriff DFS dagegen synonym mit RFS (= Relapse free survival) nur auf das Kollektiv der Patienten mit kompletter Remission an. Eine vergleichbare Definition findet sich bei Sutcliffe et al. (1978), Longo et al. (1991), Carde et al. (1993), Zagars et al. (1985), Fermé et al. (1993), Anderson (1984) und Andrieu et al. (1980) für RFS, FFR bzw. DFS [275, 173, 43, 312, 83, 2, 5]. Auch Cornbleet et al. (1985) setzten DFS mit FFFR (= Freedom from first relapse) gleich, beginnend mit dem Datum des Behandlungsendes. So ergab sich eine relativ höhere DFS-Rate, da die Ereignisse „Krankheitsprogression unter der Therapie“ oder „partielle Remission“ nicht in die Berechnung eingingen. Bei Fuller et al. (1982) gingen die Ereignisse Rezidiv nach kompletter Remission, Tod ohne Remission, schwere Therapiekomplikationen und Entwicklung einer Leukämie in die DFS-Berechnung ein [90]. Liew et al. (1983), Farah et al. (1989) und Bergsagel et al. (1982) definierten dagegen auch RFS bzw. FFR beginnend mit dem Therapiebeginn: Patienten, die keine komplette Remission erreichten, wurden wie bei der Definition des DFS bei Pavlovsky et al. (1988) als rezidiviert betrachtet [161, 79, 14]. Auch der Beginn der Berechnung der FFR- bzw. FFP-Rate in den Studien von Crnkovich et al. (1987), Hoppe et al. (1982), Rosenberg et al. (1985) und Mauch et. al. (1988) ist der Behandlungsbeginn [59, 126, 237, 183]. Bei Cullen et al. (1994) begann die Berechnung des FFS (= Failure-free survival) zwar mit dem Start der Chemotherapie, es wurden allerdings nur Patienten mit kompletter oder partieller Remission berücksichtigt [61].

Besonders schlecht ist häufig die Datenlage bei Salvagetherapien mit hochdosierter Chemotherapie und Transplantationen, da hier unterschiedlichste Definitionen zur Anwendung kommen und sich die Ermittlung der FFTF-Rate oft recht schwierig gestaltet. Auf eine ausführliche Darstellung dieser Problematik wird hier verzichtet.

Besonders ungünstig zur Berechnung der Heilungsrate erwies sich die Kombination von fehlenden Angaben zur Rate der kompletten Remissionen und gleichzeitig Beginn der Berücksichtigung von Ereignissen für das Therapieergebnis mit dem Behandlungsende (z. B. [312]). In frühen Stadien spielt dieses Problem nur eine untergeordnete Rolle, da im allgemeinen heute eine hohe Rate kompletter Remissionen zwischen 95 und 100% erzielt wird. Für intermediäre und fortgeschrittene Stadien mit kompletten Remissionen zwischen 75 und 90% kann diese Ungenauigkeit allerdings zu einer erheblichen, nicht tolerierbaren Unsicherheit führen [180].

Es ist daher mit großer Intensität auf eine Konsensuskonferenz für eine Vereinheitlichung der zu dokumentierenden Therapieergebnisse und deren Definitionen hinzuwirken, um in Zukunft aussagekräftigere Metaanalysen durchführen zu können. Als Größen bieten sich an:

- CR Rate der kompletten Remissionen,
- PR Rate der partiellen Remissionen,

- FFTF bzw. DFS	Rate der Patienten, die seit Therapiebeginn keines der folgenden Ereignisse erlitten: partielle Remission, Progreß, Rezidiv, Therapieabbruch oder Tod durch HD-assoziierte Ursache,
- RFS bzw. FFR	Rate der Patienten, die nach Erzielung einer kompletten Remission keines der folgenden Ereignisse erlitten: Rezidiv, Therapieabbruch oder Tod,
- OS	Gesamtüberleben unter Einschluß aller Todesursachen.

Auch die Definition von prognostisch „günstigen“ bzw. limitierten Behandlungskollektiven schwankt zwischen verschiedenen Studiengruppen erheblich [237, 131, 24, 56, 32, 207, 314]. Gerade an diesem Beispiel relativ ähnlicher Kollektive wird deutlich, daß eine Metaanalyse beim gegenwärtigen Stand nicht mehr kann, als Ungleiches zu vergleichen suchen. Überwiegend mußte zur Abschätzung des Therapieergebnisses limitierter Stadien gar auf Behandlungsergebnisse unselektierter oder nur hinsichtlich des Vorliegens von B-Symptomen selektierter früher Stadien zurückgegriffen werden.

Vergröbernde Vereinfachungen entstehen zudem durch die Subsumierung unterschiedlicher Therapieregime in wenige Alternativen (Chemo, ABMT, (S)TNI-Strahlentherapie). So wurden nicht nur unterschiedliche Chemotherapiekombinationen, sondern auch eine unterschiedliche Anzahl von Zyklen appliziert. Auch die Strahlendosen etwa im Extended-field-Modus sind je nach Philosophie - Akzentuierung auf der Minimierung iatrogener Spätkomplikationen oder der Maximierung des rezidivfreien Überlebens nach der Initialbehandlung - unterschiedlich hoch. (Vgl. hierzu etwa die Diskussion von Prosnitz (1990) über die „richtige Dosierung“ in der Strahlentherapie [221]).

Der Therapieerfolg wird entscheidend durch die Frage beeinflußt, ob die Behandlung auch mit der projektierten Intensität durchgeführt werden konnte, oder ob eine Dosisreduzierung, etwa aufgrund von Nebenwirkungen oder Therapieverweigerung, erfolgte. So fanden Longo et al. (1991) in einem Therapievergleich bei fortgeschrittenen Stadien, daß Patienten, die mehr als 84% der projektierten Chemotherapie-Dosis erhielten, ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben (DFS) aufwiesen als die, die weniger erhielten, ein Unterschied, der in Subkollektiven mit schlechten prognostischen Faktoren an Deutlichkeit zunahm [174]. In den meisten hier analysierten Studien fanden sich keine oder insuffiziente Angaben zu den tatsächlich verabfolgten Chemotherapiedosen.

Veröffentlichte Studien mit Therapieergebnissen umfassen ein nach den jeweiligen Ein- und Ausschlußkriterien selektiertes Patientengut. So qualifizierte ein Tod durch Laparotomie nicht für die Aufnahme in das HD4-6-Protokoll der DHSG. Eine komplette Verabfolgung der projektierten Chemotherapiedosis und eine komplette Remission nach Chemotherapie waren Einschlußkriterien für eine randomisierte Studie der SWOG [77]. Zu bedenken sind Studienausschlüsse wegen bestehender Begleiterkrankungen, Schwangerschaft, hohem Alter etc., bei denen weniger aggressive Therapiestrategien angezeigt sind [160, 67]. Insbesondere harte Salvagetherapien und hämatopoetische Stammzelltransplantationen erfordern eine gute kardiale, pulmonale und hepatorenale

Funktion, die oft von Patienten im fortgeschrittenem Lebensalter nicht erfüllt wird [17, 194, 46]. Es ist daher davon auszugehen, daß zur Veröffentlichung gelangende Ergebnisse ein etwas günstigeres Bild über die Prognose des Morbus Hodgkin zeichnen als dies der Realität unter Einschluß aller von der Lymphogranulomatose betroffenen Patienten entspricht.

6.2.1.4 Schätzung und Extrapolation

Auch Extrapolationen von Therapieergebnissen nach einem relativ kurzen Beobachtungszeitraum auf ein erwartetes Ergebnis nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren führen zu einer gewissen Unsicherheit des schließlich erhaltenen Datenmaterials. Kurvenverläufe biologischer Systeme weisen unberechenbare Variabilitäten auf, die auch einen systematischen Fehler nicht ausschließen können. Im allgemeinen ähneln sich die Kurvenverläufe jedoch weitgehend, so daß die hier vorgenommenen Extrapolationen ihre Berechtigung haben. Zudem bietet das mathematische Vorgehen gegenüber einer optischen Abschätzung des Kurvenverlaufs den Vorteil größerer Transparenz und Nachvollziehbarkeit.

Studien über Salvagetherapien mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation wiesen auch bei kurzzeitiger Beobachtung starke Unterschiede im Therapieergebnis auf. Sie sind hinsichtlich eines langanhaltenden Therapieerfolges besonders schwer zu beurteilen, da keine langzeitigen Erfahrungen hinsichtlich ihrer Spättoxizität vorliegen.

Die Abschätzung von Heilungsraten durch therapeutische Strategien, zu denen nur wenig empirisches Material (Chemotherapie in Frühstadien) oder gar keines (Strahlentherapie beim Stadium IV, Salvage-Chemotherapie nach CMT-Rezidiv) vorliegt, bleibt eine vorläufige und unsichere.

6.2.1.5 Übertragbarkeit von Ergebnissen bei unterschiedlichen apparativen und personellen Ressourcen

Die Verwendung einer modernen Strahlentherapieanlage und die Erfahrung des Teams beeinflussen signifikant das Behandlungsergebnis [114], (Kinzie 1983 zit. n. [311]). Insbesondere eine EF-Behandlung stellt hohe Qualitätsanforderungen an Therapeut und Apparatur [63]. In der HD4-Studie beeinflußten bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 32 Monaten neben der Histologie die Qualität der Strahlentherapie ($p=0,04$) die Prognose [243]. Die verminderte apparative Ausstattung mag in einem Krankenhaus auf Costa Rica die Durchführung einer routinemäßigen alleinigen Chemotherapie in frühen klinischen Stadien auch dann sinnvoll erscheinen lassen, wenn unter optimalen Bedingungen eines Großstadtkrankenhauses eines westlichen Industrielandes eine Überlegenheit kombinierter Ansätze zu erwarten wäre [165]. Eine diagnostische Laparotomie oder eine Magnetresonanztomographie kamen in einer ungarischen Studie allein schon wegen der Ausstattung und den Ressourcen der Kliniken vergleichsweise selten zur Anwendung [226].

Zudem ist die Qualität des interdisziplinären Zusammenspiels von Pathologen, diagnostischen Radiologen, Chirurgen, Internisten und Strahlentherapeuten und die Erfahrung etwa mit der Lymphangiographie, der diagnostischen Laparotomie oder mit der Evaluierung des Therapieergebnisses von erheblicher Bedeutung [311, 89, 248] und haben Einfluß auf die hier berechneten Größen. Als Beispiel mag die diagnostische Laparotomie bei einer jungen Patientin dienen, deren abdominelle Lymphome von dem mit der Thematik wenig vertrauten Chirurgenteam nicht entdeckt wurden, sondern erst in der einige Monate später durchgeführten Sektion [232]. Larcos et al. (1994) bemerkten bei einem Widerspruch zwischen positivem Galium-Scan-Befund und negativer laparotomischer Exploration: „... this result was regarded with caution, because experienced surgical personnel had not been involved“ [154]. Gobbi (1993) weist darauf hin, daß Eincenter- und Multicenterstudien einem Bias unterliegen, der mit dem Wissen und der Erfahrung in einem einzelnen Krankenhaus zusammenhängt, daß sich intensiv mit der Thematik befaßt. Hinzu komme der eingespielte organisatorische Ablauf [101]. Als Beispiel führt er die unterschiedlichen Behandlungsergebnisse der CALGB und des Mailänder Krankenhauses bei Verwendung von ABVD/MOPP bzw. MOPP an, wobei die Mailänder Gruppe für CR-Rate und RFS nach 5 Jahren überlegen war.

Die Wahl des adäquaten Therapieregimes ist daher im Einzelfall also nicht nur von Therapieergebnissen, die an gut ausgerüsteten und spezialisierten Zentren gewonnen wurden, abhängig zu machen, da diese nicht unbedingt verallgemeinert werden können. Sichere Aussagen zur Überlegenheit einer der verglichenen Strategien sind nur über randomisierte Studien zu erzielen, in der verschiedene Faktoren, wie z. B. unterschiedliche Beurteilungsverfahren des Therapieerfolges und Erfahrung der Behandler, das Ergebnis nicht systematisch in eine Richtung beeinflussen.

6.2.2 Simulationsrechnungen

Die Simulationsrechnungen zeigten für die Heilungsraten eine Überlegenheit der Strategien mit alleiniger Strahlentherapie (Strategie 2, RT) gegenüber alleiniger Chemotherapie (Strategie 3, CT) für die gesamten Kombinationsmöglichkeiten der Parameterausprägungen und gegenüber der Strategie mit Laparotomie (Strategie 1, Lap) für nahezu alle Kombinationsmöglichkeiten. Die Differenzen trugen alle bzw. nahezu alle das gleiche Vorzeichen.

Wir untersuchten die Heilungsraten mittels einer Kombinationsbehandlung mit Strahlentherapie und adjuvanter Chemotherapie, wie sie dem Arm B der HD7-Studie der DHSG entsprechen (2 Zyklen ABVD + EF-RT). Ob sich die Hoffnung erfüllen wird, daß sich die Salvage-Aussichten nach CMT-Rezidiv mit einer konventionellen Chemotherapie nicht merklich gegenüber einer Salvage-Behandlung nach Strahlentherapierezidiv verschlechtern wird, bleibt abzuwarten. Hinreichendes Datenmaterial liegt bisher nicht vor. Eine Kombinationsbehandlung aus Strahlentherapie und adjuvanter Chemotherapie (Strategie 4, CMT) wäre einer alleinigen Strahlentherapie nach den hier vorgenommenen Berechnungen vermutlich gleichwertig, wenn die Salvageraten nach

CMT-Rezidiv mittels konventioneller Chemotherapie bei 50-60% lägen. Möglicherweise wäre eine Kombinationsbehandlung der alleinigen Strahlentherapie in diesem Fall vorzuziehen, da sie mit einer geringeren Rezidivrate nach der Initialbehandlung assoziiert ist.

Eine routinemäßige Laparotomie bringt danach vermutlich keine Verbesserung, sondern eher eine Verschlechterung der Heilungsrate in einer Größenordnung von etwa 4 Prozent. Wurden die oben angesprochenen Unsicherheiten bei der Abschätzung der Parameterausprägungen berücksichtigt, indem die günstigste Variante für Strategie 1 mit der ungünstigsten bei Strategie 2 verglichen wurde, so fanden sich nahezu identische Heilungsraten. Eine routinemäßige diagnostische Laparotomie in limitierten klinischen Stadien, wie sie bisher durchgeführt wird, erscheint daher nach diesem Modell nicht mehr gerechtfertigt.

Auch für Subkollektive, wie etwa die hier ermittelten Hochrisikogruppen für einen okkulten abdominellen Befall, besteht keine Veranlassung für eine Laparotomie. Hier ist eher zu überlegen, ob die wenigen Patienten mit besonders hohem Risiko für einen abdominellen Befall unmittelbar einem intermediären Behandlungskonzept zugeführt werden sollten. Es ist zu überlegen, ob im Gegensatz zur heute üblichen Praxis, die Zuordnung zum intermediären Stadium vom Vorhandensein mindestens eines Risikofaktors, z. B. E-Befall oder ≥ 3 befallene Lymphknotenareale, abhängig zu machen, nicht durch ein multifaktorielles Konzept unter Einbeziehung mehrerer Faktoren zu ersetzen bzw. zu ergänzen. Einen Schritt hin zu einem multifaktoriellen Konzept stellt die Abhängigkeit der Definition für „erhöhte BSG“ (≥ 30 bzw. ≥ 50 mmHg) vom Vorhandensein von B-Symptomen dar. Der kleine Teil der Patienten (n=15, 3,8%), der einen Erwartungswert von mehr als 50% für einen abdoniellen Befall aufwies, war durch die ungünstige Kombination der drei Variablen „Karnofsky-Index < 10“, „kein Mediastinalbefall“ und „linkszervikaler Befall“ gekennzeichnet (vgl. Kombination Nr. 14 und 15 in Tab. 13).

Die Überlegenheit der Strategie 3 beim 10jährigen krankheitsfreien Überleben mittels Primärtherapie gegenüber den anderen Strategien wurde durch die deutlich schlechteren Salvagemöglichkeiten, die zudem mit einer toxischen hochdosierten Chemotherapie erfolgen müßte, zunichte gemacht. 22% aller Patienten erhielten bei einer Chemotherapie unter Verwendung der plausibelsten Annahmen in den Gleichungen eine harte Salvagetherapie mit oder ohne Stammzelltransplantation, um ca. 30 bis 50% mehr als bei den anderen drei Strategien.

Auch einige Ergebnisse aus der Praxis konnten bereits die hier gefundenen Ergebnisse der Simulationsrechnungen weitgehend bestätigen (Kap. 6.2.3).

6.2.3 Die Rolle der diagnostischen Laparotomie

Daten von europäischen und kanadischen Studien geben auch auf der Basis klinischer Erfahrung seit einigen Jahren Grund zum Zweifel an der Notwendigkeit einer routine-

mäßigen Laparotomie in limitierten Stadien [56, 104]. Da die Laparotomie heute zu keinem Behandlungsvorteil führe, sind Carde et al. (1993) der Ansicht daß es „keine Entschuldigung gebe, damit unter Inkaufnahme eines tödlichen Preises fortzufahren“ [43].

Bereits 1982 hatten Bergsagel et al. ihre 10-Jahres-Ergebnisse für RFS und Überleben für 780 Patienten aller Stadien des Princess-Margret-Hospitals von Toronto/Kanada (Behandlungsbeginn: 1968-1977), bei denen nur in 20,5% eine diagnostische Laparotomie durchgeführt worden war, den Stanford-Ergebnissen des gleichen Zeitraums von Patienten (n=814), die weitgehend routinemäßig laparotomiert worden waren, gegenübergestellt. Das projektierte 10jährige rezidivfreie Überleben war im Kollektiv aus Stanford (67% versus 49%) deutlich günstiger, während die Überlebensrate keine Unterschiede aufwies (in beiden Studien 70%).

Auch Foss Abrahamsen et al. (1995) aus Norwegen verzichteten seit 1980 auf eine diagnostische Laparotomie und behandelten routinemäßig mit einer Strahlentherapie und in Subkollektiven von Patienten mit hoher Rezidivrate mit einer einleitenden vierzykligen Chemotherapie. Sie erzielten so in ihrem Kollektiv (n=313) bei jungen Patienten (15-59 Jahre) eine komplette Remission in 95% und ein 5jährigen rezidivfreien Überleben von 90% [85]. Die Ergebnisse bei älteren Patienten fielen etwas schlechter aus.

In einer kleinen randomisierten schwedischen Studie (n=69) fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich des 7jährigen rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens zwischen einem laprotomierten und einem nichtlaparotomierten Kollektiv [10].

In einer prospektiven randomisierten Studie aus Spanien erfolgte bei 76 Patienten in frühen Stadien eine Stadieneinteilung mittels explorativer Laparotomie. In 28 Fällen wurde dagegen auf den operativen Eingriff verzichtet [102]. Es fand sich bei einem vergleichbarem Beobachtungszeitraum (87 Monate) kein signifikanter therapeutischer Vorteil für die laparotomierte Gruppe. Das Überleben der klinisch eingeteilten Gruppe lag bei 92%, das der pathologisch eingeteilten bei 74% (p=0,09)!

Heute werden verschieden Argumente für und gegen eine routinemäßige Anwendung der diagnostischen Laparotomie in limitierten Stadien angeführt. Argumente für ein operatives Staging sind vor allem eine verbesserte Anpassung des Therapieregimes. Die Splenektomie erlaube zudem bei negativem Befund eine geringere Größe des bestrahlten Areals. Eine Mantelfeld-Bestrahlung sei dann ausreichend [188].

Argumente gegen die routinemäßige Laparotomie sind eine Verzögerung des Therapiebeginns um 2-3 Wochen, ein einwöchiger Krankenhausaufenthalt, die operations- bzw. splenektomiebedingte Mortalität und Morbidität [188]. Nach Entfernung der Milz sinkt die Serumkonzentration des IgM. Zudem entfällt die Filterfunktion für opsonierte Bakterien. Es resultiert ein erhöhtes Sepsis-Risiko, vor allem im Zuge von Infektionen mit Pneumokokken [10].

Tura et al. (1993) fanden bei nicht splenektomierten Patienten eine Erkrankungsrate an akuter nicht-lymphoblastischer Leukämie (ANLL) von 0,7% (1/145), während diese

Rate bei Splektomierten bei 5,9% (21/358) lag. In einem multivariaten Modell war die Splenektomie neben der Anzahl der MOPP-Zyklen als unabhängiger Faktor mit der ANLL-Rate assoziiert [289].

In der H2-Studie der EORTC wurde das Therapie-Outcome von 300 Patienten (Stadium I und II), die bei sonst identischer Therapie randomisiert entweder splenektomiert wurden oder eine Bestrahlung des Milzfeldes erhielten, verglichen. Es fand sich kein signifikanter Unterschied des 5jährigen RFS (67 vs. 62%) bzw. Überlebens (beide 90%) [282]. In der schwedischen Studie mit 69 Patienten wurde sogar beim Vergleich einer splenektomierten mit einer nicht-splenektomierten Gruppe und TNI grundsätzlich ohne Bestrahlung des Milzfeldes bei einer mittleren Beobachtungsdauer von sieben Jahren kein relevanter Unterschied beim RFS und Überleben gefunden [10].

In der H6F-Studie der EORTC wurden 262 Patienten in günstigen frühen Stadien randomisiert einer klinischen Stadieneinteilung (CS) und Strahlentherapie (STNI und Milzregion) oder einer pathologischen Stadieneinteilung (PS) und angepaßte Behandlung (Strahlentherapie oder Kombinationsbehandlung) zugeführt [43]. Die Definition für „günstig“ entsprach dabei weitgehend der der DHSG (maximal 2 befallene LK-Regionen, kein mediastinaler Konglomerattumor, keine erhöhte BSG, d. h. weniger als 50 mmHg ohne und weniger als 30 mmHg mit B-Symptomen). Extranodaler Befall lag nur in 3% vor.

Damit entspricht das H6F-EORTC-Studiendesign dem hier vorgenommenen Vergleich von Strategie 1 (Lap) und Strategie 2 (RT). In der Gruppe mit explorativer Laparotomie wurden 30% nach PS III und 3% nach PS IV eingestuft. In jedem Therapiearm erzielten jeweils nur 2 Patienten keine komplette Remission. In der CS-Gruppe fand sich eine höhere Rezidivrate als in der PS-Gruppe (19% versus 11%). Die 6-Jahres-FFP-Rate, definiert als Fehlen von Therapieversagen oder Rezidiv, lag in der CS-Gruppe damit geringfügig unter der PS-Gruppe (78% versus 83%), allerdings ohne statistische Signifikanz ($p = 0,27$). Die Überlebensraten waren jedoch im CS-Kollektiv etwas günstiger als im PS-Kollektiv (93% versus 89%, $p = 0,24$). Die Autoren führen die ungünstigere Gesamtüberlebensrate auf drei laparotomiebedingte Todesfälle zurück.

Die Studien der EORTC, aus Kanada, Spanien, Schweden und Norwegen bestätigen damit unsere theoretisch ermittelten Ergebnisse, nach denen eine diagnostische Laparotomie keinen Vorteil für dauerhafte Heilung bringt.

6.2.4 Strahlentherapie versus Chemotherapie

Die Strahlensensibilität des Morbus Hodgkin ist etwa im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen groß [88]. Die Dosis für eine Tumorkontrolle von 95% liegt bei etwa 34 Gy, von 98% bei 37-38 Gy bei klinisch nachgewiesenen Herden und 27 Gy bzw. 32 Gy bei okkulten Herden [296]. Zur Behandlung befallener Regionen werden daher Strahlendosen von 35 bis 45 Gy gefordert, die in Fraktionen von jeweils 1,5 bis 2,0 Gy gegeben werden.

Die verschiedenen gebräuchlichen Bestrahlungstypen unterscheiden sich insbesondere hinsichtlich der Ausdehnung der bestrahlten Felder. Diskussionen über die adäquate Dosierung mit dem Ziel einer Verminderung der erforderlichen Dosis beziehen sich im wesentlichen auf adjuvante Formen der Strahlentherapie [252, 221, 168]. Nancy Price Mendenhall (1995) vertrat allerdings auf dem jüngsten internationalen Hodgkin-Symposium in Köln nach Analyse von 220 Patienten, die in frühen Stadien mit verschiedenen Strahlendosen behandelt worden waren, die Ansicht, daß auch bei der Bestrahlung befallener Regionen Anlaß zur Dosisreduktion bestehe, da sich die Tumorkontrolle bei einer Dosis von über 35 Gy gegenüber 30-35 Gy nicht verbessere [192]. Auch die bisherigen Ergebnisse der HD4-Studie der DHSG, mit denen EF-Strahlentherape von 40 Gy (Arm A) mit einer EF-Strahlentherapie von 30 Gy plus 10 Gy IF-Strahlentherapie (Arm B) verglichen wurde, geben Anlaß zur Hoffnung, daß eine mäßige Verringerung der Strahlendosis ohne Einbuße beim Therapieergebnis möglich sein könnte [243].

Alleinige Bestrahlungen befallener Regionen (IF) sind Bestrahlungen des Extended field (EF) insbesondere hinsichtlich der Rezidivquoten deutlich unterlegen [90, 237, 1, 151]. Heute werden in frühen Stadien von verschiedenen Studiengruppen mit Strahlentherapie komplette initiale Remissionen von deutlich über 95% erzielt, mit Rezidiven in 20-30% [121].

Den frühen Stadien wurden ursprünglich alle Patienten zugeordnet, die effektiv mit einer Strahlentherapie behandelt werden konnten. Früher gehörte hierzu neben den Stadien I und II auch das Stadium IIIA. Patienten mit Stadium IIIA werden jedoch besser mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie reduzierter Intensität (3-4 Behandlungszyklen) behandelt [182].

Zwei randomisierte Studien an Erwachsenen in frühen Stadien (I-II) zum Vergleich alleiniger Chemotherapie gegen Strahlentherapie am National Cancer Institute und in Italien führten zu widersprüchlichen Ergebnissen [173, 18].

Ein wichtiger Einwand gegen eine Chemotherapie in limitierten Stadien ist die im Vergleich zu initialer Strahlentherapie schlechtere Salvagerate [48]. Diese Beobachtung wurde durch die randomisierte Studie von Biti et al. (1992) bestätigt und war verantwortlich für die signifikant schlechtere Überlebensrate der mittels Chemotherapie behandelten Patienten [18]. Longo et al. (1991) konnten diese Beobachtung allerdings nicht bestätigen [173]. Von den Patienten, die nach Strahlentherapie rezidivierten, erzielten 60% nach Salvage-Chemotherapie eine komplette Remission und in 47% hielt diese zweite Remission über einen Beobachtungszeitraum zwischen zwei und elf Jahren an. Die FF2R-Rate nach MOPP-Chemotherapie war mit 43% (3 aus 7) vergleichbar groß: Von den sieben Patienten, die nach einer MOPP-induzierten Remission rezidivierten, wurde in 5 Fällen eine Salvage mittels Strahlentherapie versucht, von denen 3 rezidivierten. Zwei von diesen konnten mit MOPP erfolgreich behandelten werden, von denen einer während der zweiten Remission starb [173].

Tabelle 44: Chemotherapie versus Strahlentherapie in frühen Stadien

Studie	*Stadium*	*Therapie*	*CR*	*OC*	*S*	*Jahre*	*Autor*

NCI	PS I-II	EF		67 (DFS)	85	10	Longo 1991*)
		6-8MOPP		82 (DFS)	90		
Rom/ Florenz	PS I-IIA	EF	100	71 (RFS)	93	9	Biti 1992
		6MOPP	91	70 (RFS)	56		
EORCT H7	CS I-II (sehr günstig)	M	94	82 (RFS)	100	3	Noordijk 1994
	CS I-II (günstig)	EF	94	81 (RFS)	99		
	CS I-II (günstig)	6EBVP+IF	90	79 (RFS)	100		
	CS I-II (ungünstig)	6EBVP+IF	82	72 (RFS)	92		
	CS I-II (ungünstig)	6MOPP/ABV-Hybrid	85	88 (RFS)	92		

*) Pat. in der NCI-Studie überwiegend im Stad. IIA

Die Wirksamkeit einer ABVD-Chemotherapie, die sich in fortgeschrittenen Stadien zudem als weniger leukämogen und gonadotoxisch erwiesen hat, ist bisher in frühen Stadien nicht untersucht worden. In der Behandlung ungünstiger früher Stadien (EORTC H6-U) zeigte ABVD in Kombination mit Strahlentherapie ein besseres DFS als MOPP/RT (89% versus 79%, p = 0,02), während sich das 5jährige Überleben nicht unterschied. [56]. Eine aktuelle randomisierte Studie am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York vergleicht ABVD, gefolgt von RT gegen ABVD allein. Ergebnisse liegen noch nicht vor und man darf gespannt sein [311]. In der aktuellen EORTC-H7-Studie werden in der günstigen Gruppe (H7-V) STNI gegen 6 Zyklen EBVP II plus Involved-field-Strahlentherapie randomisiert verglichen [56].

Während reine Chemotherapie-Regime bei Kindern zu ausgezeichneten Raten für krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben in frühen Stadien führen (5-Jahres-RFS von 90% und Überleben von 100% [165]), ist dies bei Erwachsenen offenbar nicht in dieser Deutlichkeit der Fall.

6.2.5 Strahlentherapie versus kombinierte Strahlen-/Chemotherapie

Auch der Erfolg einer Kombination von Strahlen- und Chemotherapie wurde in limitierten Stadien überprüft [166, 109, 272, 24, 201]. Der kombinierte Ansatz wird vor allem aus drei Gründen kritisiert: a) die hohe Früh- und Spättoxizität, b) Verlust der Fertilität bei den meisten Männern und Frauen, c) vermehrte Anzahl von Zweitneoplasien [287]. Von anderer Seite wurde auch ein günstiger Einfluß eines kombinierten Ansatzes auf die Spättoxizität festgestellt [106].

Gerade bei der Behandlung früher Stadien verbergen sich hinter dem Begriff „kombinierte Strahlen-/Chemotherapie“ sehr unterschiedliche Regime, die unterschiedlichen Prioritäten folgen: Reduzierung der Langzeittoxizität [216] versus Geringschätzung der Lanzeitoxizität zugunsten einer optimalen Initialbehandlung [294].

Nach der hier vorliegenden Analyse kann eine Kombinationsbehandlung in Form einer STNI-Strahlentherapie mit adjuvanter Chemotherapie nur erfolgreich mit einer alleinigen Strahlentherapie konkurrieren, wenn sich die Hoffnungen auf eine gute Salvagerate

mittels konventioneller Chemotheraoie nach CMT-Rezidiv in einer Größenordnung von 50-60% für das 10-Jahres-FFTF erfüllen. Eine Kombinationsbehandlung mittels Strahlentherapie im Extended-field-Modus und Chemotherapie von mehr als 4 Zyklen würde für viele Patienten in günstigen frühen Stadien eine Übertherapie bedeuten, wobei Therapieversager vergleichbar schlechtere Salvagemöglichkeiten hätten als nach reiner Chemotherapie.

Tabelle 45: Strahlentherapie versus Kombinationsbehandlung in frühen Stadien

Studie	*Stadium*	*Therapie*	*RFS bzw. DFS*	*S*	*Jahre*	*Autor*
SWOG	PS I-II	EF	67	85	6	Coltman 1979
		IF+6MOPP	80	78		
Dänemark	PS I-II	(S)TNI	72	92	8	Nissen 1982
		M+6MOPP	97	87	8	
Harvard	PS IIB	EF	66	89	6	Mauch 1982
		RT+CT	89	89		
Stanford	PS I-II	(S)TNI	77	84	10	Hoppe 1982
		(S)TNI+6MOP(P)	84	84	10	
ACC	PS I-II	IF/M	72	94	5	Hagemeister 1982
		EF	66	94		
		IF+6MOPP	90	98		
Manchester	PS I-II	EF	69	94	5	Anderson 1984
		EF+6MVPP	93	91	5	
Stanford H1-5, R1, K1	PS IA+IIA	RT	65	79	13-15	Rosenberg 1985
		RT+CT	85 (FFP)	80		
	PS IB+IIB	RT	73	79		"
		RT+CT	76	78		
Stanford S1	PS IA+IIA	STNI	66	91	7	"
		IF+6MOP(P)	83	84	7	
New York et al.	(P)S I-II	IF	32	62	13	Kozimer 1986
		EF	57	90	13	
		IF+3MOPP	92	93	8	
EORTC H2	CS I-II	STNI	65	80	12	Tubiana 1989
		STNI+VLB bzw. VLB/PCZ	85	75		
H5F	CS I-II (günstig)	M	69	94	9	Tubiana 1989
	"	STNI	70	91		
H5U	CS I-II (ungünstig)	RT+6*MOPP	83	88		
	"	TNI	66	73		
H7	CS I-II (sehr günstig)	M	82	100	3	Noordijk 1994
	CS I-II (günstig)	STNI	81	99		
	CS I-II (günstig)	6EBVP+IF	79	100		
	CS I-II (ungünstig)	6EBVP+IF	72	92		
	CS I-II (ungünstig)	6MOPP/ABV-Hybrid	88	92		

Stanford	PS I+II+IIIA		(S)TNI	72	94	5	Horning 1991
			IF+6VBM	97	100	5	
Manchester	PS I-II		M	67	80	10	Anderson 1991
			M+6MVPP	91	86	10	
Mailand	PS IA/B+IIA	günstig:	(S)TNI	71	84	10	Bonfante 1992
		ungünst:	(S)TNI+6MOPP	83 (FFP)	74	10	
Pavia	PS IA+IIA	günstig	M	62	84	10	Brusamolino 1994
		ungünst.	M+6Chemo	88	81	10	
Manchester	CS IA+IIA	günstig	"limited RT"	73		3	Crowther 1995
			RT + 1 VAPEC-B	91 (PFS)		3	

Jüngste Studien mit kombinierter Therapie in frühen Stadien führten zu günstigen Ergebnissen. Die Stanford-Gruppe entwickelte ein nicht-leukämogenes, nicht-sterilisierendes Regimen, das aus Vinblastin, Bleomycin und Methotrexat und IF-Strahlentherapie für frühe Stadien (I, IIA/B und IIIA) besteht. Die 5jährige FFP-Rate lag mit 97% signifikant über der von 72% mit alleiniger STNI bzw. TNI-Strahlentherapie (p=0,02). Auch in anderen Studien wurden in frühen Stadien Chemotherapieregime mit vergleichbar geringer Toxizität verwendet, insbesondere das EBVP [124, 201]. In der EORTC H5-Studie wurde in ungünstigen frühen Stadien TNI gegen eine kombinierte Strahlen-/Chemotherapie aus 3MOPP-Mantelfeldbestrahlung-3MOPP randomisiert. Es zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Kombinationsbehandlung für das 9jährige DFS (83% versus 66%, $p < 0{,}001$), während die Überlegenheit für das Überleben nicht so deutlich ausfiel (88% versus 73%, $p = 0{,}06$). In der jüngsten Studie der EORTC mit günstigen Patienten (H7-F) zeigte sich allerdings kein Vorteil im 3jährigen FFS von Patienten, die EBVP und IF-Strahlentherapie erhielten, gegenüber denen, die mit einer Radiotherapie im Extendend-field-Modus behandelt wurden (79% versus 81%) [311]. Schlechtere Ergebnisse für die Strahlentherapie können zum Teil auf die Untertherapie durch die vorgenommene röntgenologische Behandlung zurückgeführt werden (vgl. z. B. Anderson et al. 1991 [3]).

Shore et al. (1990) nahmen eine Metaanalyse der englischsprachigen Literatur (1975-1986) zum Vergleich von alleiniger Strahlentherapie mit kombinierter Strahlen-/Chemotherapie in frühen Stadien vor [258]. Dabei fanden 23 radomisierte Studien mit 4239 Patienten Berücksichtigung. In die Analyse konnten 2999 Patienten einbezogen werden. Das 12-Jahres-RFS war für CMT (n=889) signifikant besser als für eine EF-Bestrahlung (n=1350) ($p < 0{,}01$). Das 20-Jahres-RFS der EF-Bestrahlung übertraf die Ergebnisse einer IF-Behandlung (760 Patienten) ($p < 0{,}01$). Die 12jährige Überlebensrate unterschied sich bei CMT nicht signifikant von der nach EF-RT, lag allerdings über der nach IF-RT ($p < 0{,}05$). Die 5-Jahres-RFS-Rate nach EF betrug 70,9%, nach IF 59,9%, nach CMT 90,1%. Die 10-Jahres-RFS-Rate für EF betrug 53,9%, für IF 39,9% und CMT 82,9%. Die Gesamtüberlebensrate nach initialer IF-Bestrahlung betrug 88,4%, für EF 90,6% und für CMT 90,6%. Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug für IF 73,9%, für EF 78,5% und für die Kombinationsbehandlung 78,9%.

Für die hier analysierte Strategie einer STNI-Strahlentherapie plus adjuvanter Chemotherapie, wie sie in der HD7-Studie der DHSG durchgeführt wird, liegen bisher noch keine Daten vor, so daß eine adäquate Bewertung im Vergleich zu alleiniger Strahlentherapie bisher nicht möglich ist.

Tubiana et al. (1986) stellten sich auf der Basis einer Analyse von 5 randomisierten Studien über die Behandlung früher klinischer Stadien mit Strahlentherapie bzw. kombinierter Strahlen-/Chemotherapie die Frage, warum die beiden Therapiearme keine Unterschiede bei der Überlebensrate (jeweils 5 bis 10 Jahre) aufwiesen [286]. Ein möglicher Grund könne darin begründet sein, daß ein kleines Subkollektiv von Patienten grundsätzlich nicht geheilt werden könne, unabhängig vom initialen Therapieregime. Bei alleiniger Strahlentherapie gehörten sie zu der relativ großen Gruppe von Patienten, die rezidivierten, könnten jedoch auch mit einer anschließenden Chemotherapie nicht geheilt werden. Wenn die initiale Therapie eine Chemotherapie einschließe, so machten sie einen großen Teil der kleinen Gruppe aus, die rezidivierten und schließlich sterben [286]. Es stellt sich die Frage, ob diese Erklärung aufgrund der verbesserten Salvage-Möglichkeiten auch heute noch ihre Berechtigung hat. Oder anders herum gefragt: Gibt es auch in limitierten Stadien eine kleine Gruppe von Patienten, die nur mit einer initialen intensivierten Behandlung geheilt werden können? Eine Frage, die zunächst unbeantwortet bleiben muß und vielleicht erst nach weiterer Zunahme unserer Kenntnisse über die Biologie des Morbus Hodgkin beantwortet werden kann.

6.2.6 Spätkomplikationen

Letale Spätkomplikationen nach einem Beobachtungszeitraum von mehr als 10 Jahren sind in erster Linie auf Spätrezidive und Sekundärneoplasien zurückzuführen. Daneben spielen die kardiopulmonale Toxizität und Infektionen eine gewisse Rolle. Bei der Abschätzung letaler Spätkomplikationen sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Die Rate der Spätkomplikationen ist behandlungsabhängig (Wahl des Therapieregimes; Wahl der verwendeten Medikamente, Anzahl der Zyklen, Bestrahlungsintensität; Anzahl der eventuell notwendigen Rezidivtherapien etc.).
- Spätrezidive weisen eine günstige Prognose für eine erneute kontinuierliche komplette Remission auf, verlaufen also meistens nicht letal.
- Die Raten von Spätkomplikationen durch Therapien in den 60er und 70er Jahren und damit die vorhandenen Daten sind nur mit Abstrichen auf heutige Verhältnisse übertragbar, da frühere Erfahrungen zu Minimierungsanstrengungen geführt haben wie die Vermeidung stark leukämogener Chemotherapeutika, die Minimierung der Strahlendosen im Extended-field-Modus, besseren Schutz vor kardialen Spätschäden etc.

Immer wieder wird über vereinzelte Spätrezidive nach mehr als 10 und 15 Jahren berichtet [71, 135].

Über die Ursachen solch später Rezidive kann nur spekuliert werden. Bei Autopsien von 40 Patienten, die nach 10jährigem rezidivfreien Überleben an einer anderen Ursache starben, wurden in 16 Fällen verbliebene Hodgkin-Zellen nachgewiesen (Strum und Rappaport zit. n. [71]). De Wit und Hossfeld (1994) vermuten, daß klinisch komplette Remissionen möglicherweise nicht mit einem völligen Verschwinden der Hodgkin-Zellen aus dem Körper einhergehen, sondern „einem Äquilibrium zwischen Wirt und Neoplasma“ entsprechen, daß bei einer Störung zuungunsten des Wirts verschoben werden könne [71]. Auch die nach einem überlebten Morbus Hodgkin persistierende Immundysfunktion hat vermutlich nicht nur zur Entstehung der Erkrankung beigetragen, sondern fördert auch Rezidive, Zweitneoplasien und Infektionen (vgl. [70]).

Wegen der höheren Letalität haben für unsere Betrachtung Zweitneoplasien einen größeren Stellenwert als Spätrezidive.

Nach den Daten der IDHD [121] ist in den ersten zehn Jahren mit 0,1-0,3% zusätzlichen Todesfällen pro Jahr und in den zweiten zehn Jahren mit 0,5-1,4% zusätzlichen Todesfällen pro Jahr durch solide Tumoren zu rechnen. Insbesondere solide Tumoren sind erst nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren zu erwarten [280].

Nach einer Analyse von 1449 EORTC-Patienten lag das relative Sterberisiko auch 10 und 15 Jahre nach Manifestation der Grunderkrankung noch deutlich über der der Normalbevölkerung, obwohl die Hodgkin-assozierten Todesfälle stark rückläufig waren. Nach 10-12 Jahren trat sogar ein Peak auf, der wesentlich durch sekundärtumorassoziierte Todesfälle verursacht worden war [122].

Munker et al. (1995) analysierten Zweitneoplasien von 885 HD-Patienten, die zwischen Juni 1960 und Oktober 1994 in München behandelt worden waren [196]. Ihre kumulative Rate lag nach 10 Jahren bei 6%, nach 15 Jahren bei 12% und nach 20 Jahren bei 20%. Darunter befanden sich 51 solide Tumore, 17 Non-Hodgkin-Lymphome und 9 hämatologische Neubildungen. Sekundärtumoren waren mit Strahlentherapie und Splenektomie assoziiert, jedoch nicht mit Stadium bei Diagnosestellung und Rezidiv.

Grigorakis et al. (1995) analysierten den Krankheitsverlauf von 354 Patienten, deren Diagnose zwischen 1975 und 1991 gestellt worden war. Die kumulative Rate für sekundäre myelodysplastische Syndrome bzw. NHL lag nach 5 Jahren bei 4,4% und nach 10 Jahren bei 13,2%; die Rate für solide Tumoren nach 5, 10 und 15 Jahren bei 1,1%, 5,7% und 12%. Eine Kombinationsbehandlung von Chemo- und Strahlentherapie zeigte protektive Effekte für die Entwicklung eines soliden Tumors (p=0,05) [106].

Vaughan Hudson et al. (1994) untersuchten 1057 junge Morbus-Hodgkin-Patienten (Alter 15-20 Jahre), die durch eine Erstbehandlung (n=774) bzw. eine Zweitbehandlung (n=283) geheilt werden konnten. Die 20-Jahres-Überlebensrate für die erste Gruppe lag bei 93%, die der zweiten bei 84% gegenüber einer Überlebensrate in der Allgemeinbevölkerung von 98,5%. Die höhere Todesrate der zweiten Gruppe war insbesondere auf eine höhere Rate von Zweitneoplasien bedingt durch die umfänglichere Therapie zurückzuführen. 13 von insgesamt 43 Todesfällen der Gesamtgruppe waren auf Infektionen zurückzuführen, die von den Autoren zum Teil als splenektomiebedingt gedeutet

wurden [294]. Da das Risiko von Spätkomplikationen im Vergleich zur Rate der Todesfälle durch die Erkrankung oder durch unmittelbare therapiebedingte Todesfälle allerdings sehr gering sei, sollte nach Ansicht von Vaughan-Hudson und Mitarbeitern der Schwerpunkt zukünftiger Studien auf eine Effizienzsteigerung der Erstbehandlung gelegt werden [294].

Oberlin et al. (1995) untersuchten die Inzidenz von sekundären Zweitneoplasien bei 1380 HD-Kindern, die bei Diagnosestellung im Mittel 11 Jahre (1-16 Jahre) alt waren [204]. Die kumulative Leukämie-Rate betrug nach 5 Jahren 2%, nach 10 Jahren 3% und nach 15 Jahren 4%. Solide Tumoren traten dagegen eher verzögert auf und nahmen nach einem Ablauf von 10 Jahren noch deutlich zu. Es fand sich eine kumulative Rate von 1% nach 5 Jahren, von 3% nach 10 Jahren und von 6% nach 15 Jahren. Um die leukämogene Rolle alkylierender Agentien zu untersuchen wurde jedem Patienten eine Score zugeordnet, der die Belastung durch Alkylantien repräsentierte. Dieser Score war der einzige unabhängige Risikofaktor in einer multivariaten Analyse für die Entstehung einer Leukämie.

Yahalom (1995) plädierte jüngst auf der Basis neuer Daten der BNLI [276] und der Duke-Universität (Durham, USA) für eine Neubewertung der Risiken für die Entwicklung therapieassoziierter Zweitneoplasien und für eine Aufgabe der Zurückhaltung bei adjuvanter Strahlentherapie in fortgeschrittenen Stadien. Das Risiko für die Entwicklung solider Sekundärneoplasien sei für eine Chemotherapie nicht geringer zu veranschlagen als für eine Strahlentherapie [311]. In der BNLI-Studie mit 2.846 Patienten lag das relative Risiko für die Entwicklung eines soliden Tumors nach alleiniger Chemotherapie bei 5,7, nach alleiniger Strahlentherapie bei 4,8 und nach CMT-Behandlung bei 5,8 [276].

Es bleibt festzuhalten, daß nach Ablauf von 10 Jahren nach Behandlungsbeginn ein Patient, der an einem Morbus Hodgkin erkrankt war, nicht als geheilt betrachtet werden kann, in dem Sinn, daß seine Lebenserwartung jetzt wieder der der Normalbevölkerung entspricht (vgl. Kriterium 4 der FFTF-Definition). Sollte sich die Ansicht von Yahalom (1995) durch weiteres empirisches Material. erhärten, so bestünde eine gewisse Berechtigung für die Annahme, daß ein Patient nach Ablauf eines 10jährigen krankheitsfreien Überlebens sowohl nach einer Strahlentherapie als auch nach einer Chemotherapie ein vergleichbar hohen Risiko trägt, schließlich doch noch an einer Spätkomplikation der Behandlung zu sterben. Eine Abschätzung dieses Risikos für einen heute erkrankenden Patienten, der einer modernen optimalen Behandlung zugeführt wird, gestaltet sich schwierig. Es dürfte bei 2-5% liegen.

6.3 Ausblick

Abschließend sollen kurz zwei Aspekte beleuchtet werden, die für die Zukunft der Therapieentscheidung beim Morbus Hodgkin Bedeutung gewinnen könnten: spezifische neue Therapieansätze und die stärkere Berücksichtigung des Patientenwunsches.

Betrachtet man die Geschichte der Diagnostik des Morbus Hodgkin, so wird deutlich, daß bei der Entscheidung für eine routinemäßige Anwendung der explorativen Laparotomie neben dem individuellen Patientenwohl zunächst auch der Wunsch nach medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnis eine große Rolle spielte, so daß vielfach auch laparotomiert wurde, wenn das Ergebnis ohne Auswirkung auf die Therapieentscheidung war [120]. Die Laparotomie verlor neben anderen Gründen auch in dem Maße an Bedeutung, wie sich die Erkenntnisse über die Pathogenese, die Krankheitsausbreitung, die Reaktion auf verschiedene therapeutische Ansätze und die Prognose der Erkrankung verbesserten.

Heute werden große randomisierte Studien benötigt, um weitere Optimierungen in der Therapie zu erzielen. Auch hier kann das Wohl des Individuums leicht hinter dem Forscherinteresse für das Gesamtthema verloren gehen. Dennoch dürfte gerade die Erzielung therapeutischer Erfolge auf hohem Niveau durch unterschiedliche Regime in zunehmendem Maße die Möglichkeit bieten, auch dem Patienten ein stärkeres Gewicht bei der Entscheidung für eine bestimmte Therapiestrategie zu geben und auch individuelle Gesichtspunkte stärker zu berücksichtigen - oben wurde bereits die Bedeutung eines Kinderwunsches und die Frage, ob neben der Unterscheidung in Kinder und Erwachsene weitere altersabhängige Differenzierungen sinnvoll sein können, angesprochen.

In einer BNLI-Studie wurde Mini-BEAM gegen BEAM und ABMT in einer Population von Patienten mit progressivem HD verglichen. Bald zeigte sich die Überlegenheit der ABMT-Gruppe (signifikant besseres EFS) und die Studie mußte wegen Verweigerung der Patienten, sich randomisieren zu lassen, abgebrochen werden (Linch 1993 in [229]). Auch im Alltag der Studien der DHSG und vermutlich vieler anderer Studien spielt die Bereitschaft des Patienten, die intendierte Behandlung bereitwillig anzunehmen, keine unwesentliche Rolle. Carde et al. (1993) berichteten über die Weigerung von 8 Patienten (6%) in der H6F-Studie, sich laparotomieren zu lassen, nachdem sie entsprechend randomisiert worden waren [43]. Es ist davon auszugehen, daß wir in vielen Veröffentlichungen von solchen oft nur als Störfaktoren angesehenen Patientenwünschen nichts erfahren.

Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang das Ergebnis einer Befragung von 45 Patienten mit einem Median von 4 Jahren nach Beendigung der Behandlung eines Morbus Hodgkin im frühen Stadium [178]. Sie wurden gebeten, sich in die Situation zu versetzen, im frühen Stadium eines Morbus Hodgkin aus drei Therapien (nur Strahlentherapie, nur Chemotherapie oder kombinierte Strahlen-/Chemotherapie) wählen zu können, deren wahrscheinliche Heilungsraten identisch seien. Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapieformen wurden erläutert. Da für diesen Aspekt ohne Bedeu-

tung soll hier unberücksichtigt bleiben, ob diese Erläuterung korrekt erfolgte, etwa ob eine Strahlentherapie wirklich nur mit „einem gering höheren“ Rezidivrisiko einhergeht (vgl. Tab. 46).

Tabelle 46: Patientenbefragung zu gewünschter Therapie in Frühstadien (nach [178])

Behandlungsalternative	Befragungs-ergebnis (n=45)
Option A: 4 Monate Chemotherapie, gefolgt von 4 Wochen Strahlentherapie.	10 (22%)
Vorteil: Beste Chancen der drei Alternativen, nur einen Therapiezyklus zu benötigen.	
Nachteil: Sie werden sowohl Strahlentherapie als auch Chemotherapie erhalten und Sie werden möglicherweise mehr Behandlung und mehr langfristige Nebenwirkungen (z. B. Infertilität) erfahren als notwendig ist.	
Option B: 4 Wochen täglicher Strahlentherapie.	14 (31%)
Vorteil: Beste Chancen, Chemotherapie und seine langfristigen Nebenwirkungen zu vermeiden.	
Nachteil: Eine gering höhere Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs als in Option A.	
Option C: 6 Monate zweimonatliche Chemotherapieinjektionen und Tabletten.	7 (16%)
Vorteil: Beste Möglichkeiten, Strahlentherapie und seine langfristigen Nebenwirkungen zu vermeiden.	
Nachteil: Ein leicht höheres Rezidiv-Risiko als in Option A, zu dessen Behandlung dann eine Strahlentherapie eingesetzt würde.	
Option D: Sie würden den Arzt bitten, eine Therapie zu wählen.	14 (31%)

Etwa ein Drittel entschieden sich für eine Strahlentherapie (31%), ein weiteres Drittel würde danach die Entscheidung dem Arzt überlassen (31%). Die kombinierte Strahlen-/Chemotherapie wurde von nur 16%, die alleinige Chemotherapie von 22% favorisiert. Bemerkenswert ist, daß auch unter den 10 Patienten, die nach einer Strahlentherapie ein Rezidiv erlitten, das erfolgreich mittels Chemotherapie behandelt werden konnte, nur ein Patient eine kombinierte Behandlung als initiales Therapiekonzept wählen würde, als deren Vorteil eine niedrige Rezidiv-Rate angegeben wurde.

Aus dieser kleinen Befragung läßt sich eine Bevorzugung der Strahlentherapie ersehen. Daneben wurden allerdings in relevanten Teilen auch die beiden anderen angebotenen Regime gewählt, was auf recht unterschiedliche Erfahrungen mit der eigenen Behandlung und unterschiedliche Haltungen gegenüber möglichen Alternativen schließen läßt.

Durch neue Entwicklungen in der Immun- und Gentherapie eröffnen sich erstmals Möglichkeiten die unspezifische Behandlung mit Chemotherapeutika und Strahlen durch spezifische Ansätze zu ergänzen oder später eventuell zu ersetzen [84, 229, 233, 279].

Auch auf dem jüngsten Hodgkin-Kongreß in Köln (1995) wurden eine Reihe von Beiträgen zu diesem Thema vorgestellt (siehe Tagungsband des „Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma"). Bei der Antikörpertherapie werden polyklonale oder monoklonale Antikörper mit Radioisotopen oder Toxinen beladen, um durch Anlagerung an Rezeptoren für Wachstumsfaktoren spezifisch auf solche Zellen toxisch zu wirken, die eben diesen Rezeptor tragen. So wurde Yttrium-beladenes Antiferritin erprobt. Die Immuntherapie, etwa mit Interleukin-2, soll durch Immunmodulation die Rezidivrate nach einer Transplantation vermindern. Auch die Möglichkeiten einer spezifischen Immuntherapie mit Vaccinen etwa gegen das tumorassoziierte CD30-Antigen werden diskutiert. Gentransfer von Zytokingenen in menschliche hämatopoetische Zellen ist ein weiterer neuer therapeutischer Ansatz.

Zunächst befinden sich die skizzierten neuen Wege noch im Experimentalstadium oder bleiben weitgehend infausten bzw. fortgeschrittenen Krankheitszuständen vorbehalten. Ob solche Ansätze das bereits heute gute therapeutische Ergebnis in frühen Stadien verbessern können, wird die Zukunft zeigen. Erfolgreiche spezifische Therapieansätze würden zudem erhebliche Bedeutung für die diagnostischen Prozeduren zur Stadieneinteilung haben, da eine genaue Kenntnis der Krankheitsausbreitung weiter an Bedeutung verlieren würde.

7 Zusammenfassung

In der modernen Behandlung limitierter Stadien des Morbus Hodgkin gewinnen zunehmend Aspekte an Aufmerksamkeit, die die Früh- und Spättoxizität ungünstig beeinflussen und so die guten Heilungsaussichten mit krankheitsfreien langzeitigen Überlebensraten von bis zu 90% beeinträchtigen können. Seit einigen Jahren wird auch der Vorteil der routinemäßigen Durchführung einer diagnostischen Laparotomie zur Beurteilung eines okkulten abdominellen Lymphombefalls in Frage gestellt. Mortalität und Morbidität des belastenden operativen Eingriffs und weitere Nachteile, darunter vor allem die Verzögerung des Behandlungsbeginns, sind gegen die Vorteile einer stadiengerechten Therapie abzuwägen.

In der vorliegenden Studie sollten anhand der Daten eines laparotomierten Kollektivs in frühen Stadien des Morbus Hodgkin präoperativ bekannte prognostische Faktoren für eine unbekannte infradiaphragmale Tumorausbreitung zur Definition von Hoch- und Niedrigrisikogruppen ermittelt werden. In einem zweiten Schritt sollten mittels eines rechnerischen Modells auf der Basis einer Metaanalyse publizierter Studienergebnisse vier alternative therapeutische Strategien für limitierte Stadien verglichen werden, um so die Wahl eines adäquaten Regimes für dieses Kollektiv zu erleichtern.

Prognostische Faktoren

Wir analysierten die Daten von 391 erwachsenen laparotomierten Patienten (16-64 Jahre) in limitierten klinischen Stadien, die zwischen dem 1.2.1988 und dem 31.1.1993 in das Studienprotokoll der Deutschen Hodgkin Lymphomstudiengruppe (HD4-HD6) aufgenommen worden waren und definierte Kriterien erfüllten. Insgesamt wurden 250 Männer (63,9%) und 141 Frauen (36,1%) berücksichtigt. Das Altersmittel lag bei 33,8 (± 11,9) Jahren. Die 3 jüngsten Patienten waren 16, der älteste 64 Jahre alt. 28,1% waren älter als 40 Jahre. 49,9% der Patienten befanden sich im klinischen Stadium I, 50,1% im klinischen Stadium II. In 6,1% lagen B-Symptome vor. 18,2% wiesen eine Histologie vom lymphozytenreichen Typ, 42,5% einen nodulärsklerosierenden Typ, 35,5% einen Mischtyp und 0,8% einen lymphozytenarmen Typ auf. 3,0% waren nicht in dieser Weise klassifizierbar.

In 21,0% lag ein okkulter abdomineller Befall vor. In 18,2% erfolgte eine Höhereinstufung ins pathologische Stadium III, in 2,8% ins pathologische Stadium IV.

In einem multivariaten Modell unter Einbeziehung der Variablen Alter, Geschlecht, Histologie, BSG, Karnofsky-Index, klinisches Stadium, Anzahl der befallenen Areale, Mediastinal- und linkszervikaler Befall waren Histologie ($p = 0,04$), Karnofsky-Index ($p = 0,004$), Mediastinalbefall ($p = 0,009$) und linkszervikaler Befall ($p < 0,001$) signifikant mit der Diagnose eines abdominellen Befalls assoziiert. Eine statistisch grenzwertige Assoziation wiesen in diesem Modell das Geschlecht ($p = 0,08$) und die BSG ($p = 0,06$) auf. Männer waren danach häufiger betroffen als Frauen (25,6% versus 12,8%). Bei ungünstiger Histologie (MS/LD) lag häufiger ein abdomineller Befall vor als bei günstiger

(28,9% versus 16,5%). Ein niedriger Karnofsky-Index war prognostisch ungünstig (35,2% versus 18,6%). Mediastinalbefall war negativ (11,7 versus 25,5), linkszervikaler Befall positiv (32,0 versus 15,6%) mit einem okkulten abdominellen Befall assoziiert.

Implikationen der Bedeutung supradiaphragmaler Befallsmuster für das Vorliegen infradiaphragmalen Befalls für die Theorien über die Ausbreitung des Morbus Hodgkin wurden diskutiert. Unsere Beobachtungen unterstützen die Theorie eines unizentrischen Beginns und einer Metastasierung über benachbarte Lymphregionen (Kontiguitätstheorie).

Mit den in der multivariaten Analyse als unabhängige Einflußgrößen ermittelten Variablen Histologie, Karnofsky-Index, Mediastinalbefall und linkszervikaler Befall ließ sich für jeden Patienten ein Voraussagewert für die Wahrscheinlichkeit eines abdominellen Befalls berechnen, der zwischen 6 und 65% lag. Für die meisten Subkollektive entsprach der rechnerische Wert weitgehend dem tatsächlich ermittelten relativen Anteil. Die zwei Kollektive mit einem Voraussagewert von > 50% waren sehr klein (n=4, n=11). Es handelte sich um 15 Patienten (3,8%), die einen Karnofsky-Index < 10 hatten sowie einen linkszervikalen und keinen mediastinalen Befall aufwiesen.

Das hier ermittelte Vorhersagemodell war in der Anwendung auf das hier untersuchte Kollektiv in der Güte der Anpassung Modellen anderer Autoren überlegen. Allerdings wiesen die Kollektive dieser Autoren hinsichtlich der Ein- und Ausschlußkriterien zu dem hier betrachteten Unterschiede auf.

Einen okkulten abdominellen Befall von unter 9% bei einer Subkollektivgröße von mindestens 15% wiesen die sieben Kombinationen: kein linkszervikaler Befall und weiblich (n=103; 8,7%), Mediastinalbefall und BSG ≤ 20 mmHg (n=87; 8,0%), kein linkszervikaler Befall, BSG ≤ 20 mmHg und weiblich (n=65; 6,2%), kein linkszervikaler Befall, Mediastinalbefall und BSG ≤ 20 mmHg (n=67; 4,5%), kein linkszervikaler Befall, Mediastinalbefall und Karnofsky-Index = 10 (n=75; 8,0%), kein linkszervikaler Befall, Mediastinalbefall und günstige Histologie (n=75; 8,0%) und Karnofsky-Index = 10, Mediastinalbefall und günstige Histologie (n=76; 7,9%) auf.

Einen okkulten abdominellen Befall von mehr als 35% bei einer minimalen Größe des Subkollektivs von 15% des Gesamtkollektivs wiesen die vier Kombinationen: linkszervikaler Befall und kein Mediastinalbefall (n=98; 35,7%), kein Mediastinalbefall und ungünstige Histologie (n=113; 39,9%), linkszervikaler Befall und männliches Geschlecht (n=90; 35,6%) und linkszervikaler Befall, kein Mediastinalbefall und männliches Geschlecht (n=75; 38,7%) auf.

Metaanalyse und Simulationsrechnung

Auf der Basis einer umfassenden Literaturrecherche wurden quantitative Abschätzungen der Ausprägungen folgender 11 Parameter vorgenommen:

– die laparotomiebedingte Letalität,

- der Anteil der Patienten, die in limitierten klinischen Stadien nach der Laparotomie eine therapierelevante Höhereinstufung des Stadiums erfahren würden,
- das 10jährige FFTF bei laparotomienegativen Patienten, die mit Strahlentherapie behandelt wurden,
- das 10jährige FFTF bei laparotomiepositiven Patienten, die mit Strahlentherapie behandelt wurden,
- das 10jährige FFTF bei laparotomienegativen Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden,
- das 10jährige FFTF bei laparotomiepositiven Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden,
- das 10jährige FFTF bei laparotomienegativen Patienten, die mit Strahlentherapie und adjuvanter Chemotherapie (CMT) behandelt wurden,
- das 10jährige FFTF bei laparotomiepositiven Patienten, die mit Strahlentherapie und adjuvanter Chemotherapie (CMT) behandelt wurden,
- die Heilungsrate mittels konventioneller Chemotherapie nach Strahlentherapie-Rezidiv,
- die Heilungsrate mittels harter Salvagetherapie bzw. hämatopoetischer Stammzelltransplantation nach Chemotherapie-Rezidiv,
- die Heilungsrate mittels konventioneller Chemotherapie nach CMT-Rezidiv.

Es wurde jeweils eine Abschätzung für eine untere, eine obere und die plausibelste Parameterausprägung vorgenommen.

Mit Hilfe von vier Gleichungen, in die die so erhaltenen Werte eingesetzt wurden, ließen sich durch Berechnung aller Kombinationsmöglichkeiten (3^{11} = 177.147) die erwarteten Heilungsraten für die vier therapeutischen Strategien

- Diagnostische Laparotomie und angepaßtes Therapieregime (Strahlentherapie oder Chemotherapie) (Strategie: „Lap“),
- Keine Laparotomie und alleinige Strahlentherapie (Strategie: „RT“),
- Keine Laparotomie und alleinige Chemotherapie (Strategie: „CT“),
- Keine Laparotomie und eine Kombination aus Strahlentherapie und adjuvanter Chemotherapie (Strategie: „CMT“),

berechnen.

Die methodischen Probleme, die insbesondere durch den Vergleich publizierter Studien mit unterschiedlichen Ein- und Ausschlußkriterien, unterschiedlichen Endpunkten (RFS, DFS, FFP etc.) und unterschiedlichen Therapieregimen sowie durch Vereinfachungen

der klinischen Realität durch die verwendeten Modellrechnungen entstehen, wurden diskutiert.

Da für die Heilungsraten mittels konventioneller Chemotherapie nach CMT-Rezidiv bisher keine Daten vorliegen, wurden für die minimalen und maximalen FFTF-Raten extreme Werte verwendet (25% bzw. 65%), die zu einer breiten Streuung der Heilungsraten für die therapeutische Strategie „CMT“ führten, so daß auf diese Weise keine Aussage über die Wertigkeit dieser Strategie im Vergleich mit den drei anderen Alternativen gewonnen werden konnte. Diese Strategie wurde daher zusätzlich durch gesonderte Berechnungen mit Variierung der Annahme für die Salvageraten nach CMT-Rezidiv in Zehnerschritten zwischen 20 und 70% untersucht

Die Simulationsrechnungen zeigten für die Heilungsraten eine Überlegenheit der Strategie mit alleiniger Strahlentherapie (Mittelwert 91,0 ± 1,7%, Median 91,1%, Minimum 86,5%, Maximum 94,4%) gegenüber alleiniger Chemotherapie (Mittelwert 83,6 ± 4,0%, Median: 84,3%, Minimum 75,0%, Maximum: 89,9%) sowie gegenüber der Strategie mit Laparotomie (Mittelwert 87,0 ± 2,5%, Median: 87,1%, Minimum 79,9%, Maximum: 92,8%).

Dies schlug sich in der Verteilung der paarweise berechneten Differenzen der Heilungsraten nieder, die für die Differenzen von „RT-CT“ sämtlich positiv und für die Differenzen von „Lap-RT“ nahezu sämtlich negativ waren. Die Differenzen der Strategien von „Lap-CT“ waren überwiegend positiv.

Die Strategie mit Strahlentherapie und adjuvanter Chemotherapie (CMT) war nach den hier vorgenommenen Berechnungen der Strategie mit alleiniger Strahlentherapie hinsichtlich der Heilungsraten gleichwertig mit etwa ausgeglichener Verteilung der paarweisen Differenzen, wenn die Salvageraten mittels konventioneller Chemotherapie bei 50-60% lagen. Lagen die Salvageraten darunter, war die alleinige Strahlentherapie überlegen. Lagen sie darüber war die CMT-Strategie überlegen.

22,1% aller Patienten erhielten bei einer Chemotherapie unter Verwendung der plausibelsten Annahmen der Parameterausprägungen eine harte Salvagetherapie mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation, deutlich mehr als bei den anderen drei Strategien, die danach in 11,7 bis 16,1% eine harte Salvage erhalten würden.

Schlußfolgerung

Eine routinemäßige Laparotomie bringt in limitierten klinischen Stadien des Morbus Hodgkin vermutlich keine Verbesserung, sondern eher eine Verschlechterung der Heilungsraten gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie in einer Größenordnung von etwa 4 Prozent. Die Durchführung einer routinemäßigen diagnostischen Laparotomie erscheint daher heute nicht mehr sinnvoll.

Auch für Subkollektive, wie etwa die hier ermittelten Hochrisikogruppen für einen okkulten abdominellen Befall, besteht keine Indikation für eine diagnostische Laparoto-

mie. Hier ist eher zu überlegen, ob die wenigen Patienten mit einem hohen Risiko für einen abdominellen Befall unmittelbar einem intermediären Behandlungskonzept zugeführt werden sollten. Dies könnte durch eine Ergänzung des bisher überwiegend univariaten Modells, nach der eine Zuordnung zu „limitiert“, „intermediär“ und „fortgeschritten“ erfolgt, durch einen multivariaten Ansatz erfolgen. Es würde nicht nur ein einzelner Parameter (z.B. Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen) als Kriterium für die Zuordnung dienen, sondern auch Kombinationen (z. B. Mediastinalbefall, linkszervikaler Befall und Karnofsky-Index). Einen Schritt in diese Richtung stellt bereits die Abhängigkeit der Definition einer „erhöhten“ BSG (≥ 30 mmHg bzw. ≥ 50 mmHg) vom Vorhandensein von Allgemeinsymptomen dar.

Nach den hier vorgenommenen Berechnungen ist eine Strahlentherapie ohne Laparotomie als Behandlungsstrategie in limitierten Stadien eines Morbus Hodgkin zu bevorzugen. Falls sich für eine Strahlentherapie mit adjuvanter Chemotherapie, wie sie in Arm B der HD7-Studie der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe angewandt wird, günstige Heilungsraten eines Rezidivs mittels konventioneller Chemotherapie in einer Größenordnung von 50-60% ergeben, so wäre diese Strategie einer alleinigen Strahlentherapie hinsichtlich des 10-Jahres-FFTF vermutlich gleichwertig. In diesem Fall wäre die CMT-Strategie möglicherweise der alleinigen Strahlentherapie vorzuziehen, da sie mit einer geringeren Rezidivrate nach der Initialbehandlung assoziiert ist und so einer größeren Anzahl von Patienten die Belastung durch eine erneute Behandlung ersparen könnte.

Eine alleinige Chemotherapie stellt vermutlich keine sinnvolle Alternative in der Behandlung limitierter Stadien dar. Wirkliche Klarheit in dieser Frage können jedoch nur große randomisierte Studien bringen, da Modellrechnungen aus verschiedenen Gründen die Realität verzerren können. Da optimale Therapieerfolge mit der Strahlentherapie im Extended-field-Modus zudem nur bei guter personeller und apparativer Ausstattung zu erzielen sind, mögen in weniger gut ausgerüsteten Kliniken außerhalb der westlichen Industrieländer chemotherapeutische Ansätze weiterhin ihren Platz haben.

8 Literaturverzeichnis

[1] A collaborative study (G. B. Hutchinson, Chairman): Radiotherapy of stage I and II Hodgkin's disease. Cancer 54, 1928-1942 (1984).

[2] Anderson, H., Deakin, D. P., Wagstaff, J., Jones, J. M., Todd, I. D. H., Wilkinson, P. M., James, R. D., Steward, W. P., Blackledge, G., Scarffe, J. H., J. A., Crowther, D.: A randomized study of adjuvant chemotherapy after mantle radiotherapy in supradiaphragmatic Hodgkin's disease PS IA-IIB: A report from the Manchester lymphoma group. Br. J. Cancer 94, 695-702 (1984).

[3] Anderson, H., Crowther, D., Deakin, D. P., Ryder, W. D. J., Radford, J. A.: A randomized study of adjuvant MVPP chemotherapy after mantle radiotherapy in pathologically staged IA-IIB Hodgkin's disease: 10-year follow-up. Ann. Oncol. 2, 49-54 (1991).

[4] André, M., Brice, P., Hennequin, Ch., Zini, J.-M., Fermé, Ch., Pautier, P., Morvan, F., Gisselbrecht, Ch.: Low middle term toxicity of subtotal nodal irradiation (STNI) alone or associated with 3 courses of ABVD in early stage Hodgkin's disease. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 85.

[5] Andrieu, J. M., Montagnon, B., Asselain, B., Bayle-Weisgerber, C., Chastang, C., Tellet, F., Bernard, J.: Chemotherapy-radiotherapy association in Hodgkin's disease, clinical stages IA, II_2A: results of a prospective clinical trial with 166 patients. Cancer 46, 2126-2130 (1980).

[6] Anselmo, A. P., Cartoni, C., Bellantuono, P., Maurizi-Enrici, R., Aboulkar, N., Ermini, M.: Risk of infertlility in patients with Hodgkin's disease treated with ABVD vs MOPP vs ABVD/MOPP. Haematologica 75, 155-158 (1990).

[7] Anselmo, A. P., Bove, M., Cartoni, C., Damico, C., Enrici, R. M., Osti, M. F., Biagini, C.: Combined modality (ABVD plus radiotherapy) versus radiotherapy in the management of early stage (IIa) Hodgkin's disease with mediastinal involvement. Haematologica 77, 177-179 (1992).

[8] Aragon de la Cruz, G., Cardenes, H., Otero, J., Millan, I., de la Torre, A., Valcarcel, F., Paredes. M. C.: Individual risk of abdominal disease in patients with stages I and II supradiaphragmatic Hodgkin's disease. Cancer 63,1799-1803 (1989).

[9] Armitage, J. O.: Early bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 5 (Suppl. 2), 161-163 (1994).

[10] Askergen, J., Björkholm, M., Holm, G., Johansson, B., Mellstedt, H.: Prognostic influence of early diagnostic splenectomy in Hodgkin's disease. Acta Med. Scand. 219, 315-322 (1986).

[11] Barillari, G., Silvestri, F., Fanin, R., Infanti, L., Zaja, F., Russo, D., Baccarani, M.: Prognosis of Hodgkin’s disease (HD): A retrospective analysis using the SNLG prognostic index. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 154.

[12] Bartlett, N. L., Rosenberg, S. A., Hoppe, R. T., Hancock, S. L., Horning, S.J.: Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. J. Clin. Oncol. 13, 1080-1088 (1995)

[13] Bates, N. P., Williams, M. V., Bessell, E. M., Vaughan Hudson, G., Vaughan Hudson, B.: Efficacy and toxicity of vinblastine, bleomycin, and methotrexate with involved-field radiotherapy in clinical stage IA and IIA Hodgkin's disease: a British National Lymphoma Investigation pilot study. J. Clin. Oncol. 12, 288-296 (1994).

[14] Bergsagel, D. E., Alison, R. E., Bean, H. A., Brown, T. C., Bush, R. S., Clark, R. M., Chua, T., Dalley, D., DeBoer, G., Gospodarowicz, M., Hasselback, R., Perrault, D., Rideout, D. F.: Results of treating Hodgkin's disease without a policy of laparotomy staging. Cancer Treat. Rep. 66, 717-731 (1982).

[15] Bernhards, J., Fischer, R., Hübner, K., Hansmann, M.-L., Hasenclever, D., Georgii, A.: Lymphocyte depleted Hodgkin disease: Does it still exist? Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 100.

[16] Biagini, C., Enrici, R. M., Anselmo, A. P., Banelli, E., Cimino, G., Osti, M. F: The role of restaging laparotomy in Hodgkin's disease. Acta. Oncol. 28, 659-662 (1989).

[17] Bierman, P. J., Bagin, R. G., Jagannath, S., Vose, J. M., Spitzer, G., Kessinger, A., Dicke, K. A., Armitage, J. O.: High dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue in Hodgkin's disease: long-term follow-up in 128 patients. Ann. Oncol. 4, 767-773 (1993).

[18] Biti, G. P., Cimino, G., Cartoni, C., Magnini, S. M., Anselmo, A. P., Enrici, R. M., Bellesi, G. P., Bosi, A., Papa, G., Giannarelli, D., Ponticelli, P., Papi, M. G., Rossi Ferrini, P. L., Biagini, C., Mandelli, F.: Extended-field radiotherapy is superior to MOPP chemotherapy for the treatment of pathologic stage I-IIA Hodgkin's disease: eight-year update of an italian prospective randomized study. J. Clin. Oncol. 10, 378-382 (1992).

[19] Blayney, D. W., Longo, D. L., Young, R. C., Greene, M. H., Hubbard, S. M., Postal, M. G. Duffey, P. L., DeVita, V. T. Jr.: Decreasing risk of leukemia with prolonged follow-up after chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 316, 710-714 (1987).

[20] Bloom, J. R., Fobair, P., Gritz, E., Wellisch, D., Spiegel, D., Varghese, A., Hoppe, R.: Psychosocial outcomes of cancer: a comparative analysis of Hodgkin's disease and testicular cancer. J. Clin. Oncol. 11, 979-988 (1993).

[21] Bonadonna, G., Valagussa, P., Santoro, A.: Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. Ann. Intern. Med. 104, 739-746 (1986).

[22] Bonadonna, G.: Salvage treatments in Hodgkin's disease. Eur. J. Cancer 27, 530-531 (1991).

[23] Bonadonna, G., Santoro, A., Gianni, A. M.: Primary and salvage chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. The Milan Cancer Institute Experience. Ann. Oncol. 2 (Suppl. 1), 9-16 (1991b).

[24] Bonfante, V., Santoro, A., Viviani, S., Zucali, R., Devizzi, L., Zanini, M., Tess, J. D. T., Valagussa, P., Banfi, A., Bonadonna, G.: Early stage Hodgkin's disease: ten-year results of a non-randomized study with radiotherapy alone or combined with MOPP. Eur. J. Cancer 19A, 24-29 (1992).

[25] Bookman, M. A., Longo, D. L.: Concomitant illness in patients treated for Hodgkin's disease. Cancer Treat. Rev. 13, 77-111 (1986).

[26] Brada, M., Ashley, S., Nicholls, J., Wist, E., Colman, M., McElwain, T. J., Selby, P., Peckham, M. J., Horwich, A.: Stage III Hodgkin's disease - long-term results following chemotherapy, radiotherapy and combined modality therapy. Radiother. Oncol. 14, 185-198 (1989).

[27] Brada, M., Eeles, R., Ashley, S., Nichols, J., Horwich, A.: Salvage radiotherapy in recurrent Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 3, 131-135 (1992).

[28] Brice, P., Gisselbrecht, C., Fermé, C., Lepage, E., Baruchel, A., Marolleau, J. P., Gerota, O., Boiron, M.: Treatment of relapsed and refractory Hodgkin's disease with high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 33, 267-272 (1991).

[29] Brice, P., Bouabdallah, R., Milpied, N., Laporte, J.-Ph., Kuentz, M., Assouline, D., Gisselbrecht, Ch., Clombat, Ph.: Bone marrow transplantation (BMT) in Hodgkin’s disease: analysis of 485 patients from the french registry. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 136.

[30] Brizel, D. M., Winer, E. P., Prosnitz, L. R., Scott, J., Crawford, J., Moore, J. O., Gockerman, J. P.: Improved survival in advanced Hodgkin's disease with the use of combined modality therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 19, 535-542 (1990).

[31] Brizel, D. M., Gockerman, J. P., Crawford, J., Hathorn, J. W., Moore, J. O., Osborne, B., Prosnitz, L. R.: A pilot study of etoposide, vinblastine, and doxorubicin plus involved field irradiation in advanced, previously untreated Hodgkin's disease. Cancer 74, 159-163 (1994).

[32] Brusamolino, E., Lazzarino, M., Orlandi, E., Canevari, A., Morra, E., Castelli, G., Alessandrino, E. P., Pagnucco, G., Astori, C., Livraghi, A., Corbella, F., Franchini, P., Bernasconi, C.: Early-stage Hodgkin's disease: long-term results with radiotherapy alone or combined radiotherapy and chemotherapy. Ann. Oncol. 5 (Suppl. 2), 101-106 (1994).

[33] Brusamolino, E., Orlandi, E., Morra, E., Castelli, G., Pagnucco, G., Livraghi, A., Astori, C., Santagostino, A., Lazzarino, M., Bernasconi, C.: Analysis of long-term results and prognostic factors among 138 patients with advanced Hodgkin's disease treated with the alternating MOPP/ABVD chemotherapy. Ann-Oncol. 5 (Suppl. 2), 53-57 (1994b).

[34] Bühl, A., Zöfel, P.: SPSS für Windows Version 6. Praxisorientierte Einführung in die moderne Datenanalyse. Addison-Wesley, Bonn/Paris/Reading [u.a.] 1994.

[35] Burgers, J. M. V., Somers, R., Henry-Amar, M., Taryare, M., Carde, P., Thomas, J., Hagenbeck, A., Monconduit, M., de Pauw, B. E., Breed, W. P. M., Verdonck, L., Hayat, M., Zittoun, R.: Management of relapse and survival in advanced stage Hodgkin's disease: The EORTC experience. Ann. Oncol. 2, Suppl. 2, 63-66 (1991).

[36] Butler, J. J.: Relationship of histological findings to survival in Hodgkin`s disease. Cancer Res. 37, 1770 (1971).

[37] Byrne, G. E. Jr.: Histopathologic diagnosis of Hodgkin's disease. Semin. Oncol. 7, 103 (1980).

[38] Cadman, E., Bloom, A. F., Prosnitz, L., Farber, L., Vera, R., Bertino, J., Fischer, D., Lawrence, R.: The effective use of combined modality therapy for the treatment of patients with Hodgkin's disease who relapsed following radiotherapy. Am. J. Clin. Oncol. 6, 313-318 (1983).

[39] Canellos, G. P.: Is there an effective salvage therapy for advanced Hodgkin's disease? Ann. Oncol. 2, Suppl. 1, 1-7 (1991).

[40] Canellos, G. P., Anderson, J. R., Propert, K. J., Nissen, N., Cooper, M. R., Henderson, E. S., Green, M. R., Gottlieb, A., Peterson, B. A.: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N. Engl. J. Med. 327, 1478-1484 (1992).

[41] Carbone, P. P., Kaplan, H. S., Musshoff, K., Smithers, D. W., Tubiana, M.: Report of the commitee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res. 3, 1860-1861 (1971).

[42] Carde, P., Burgers, J. M. V., Henry-Amar, M., Hayat, M., Sizoo, W., Van der Schueren, E., Monconduit, M., Noordijk, E. M., Lustman-Marechal, J., Tanguy, A., de Pauw, B., Cosset, J. M., Catton, A., Schneider, M., Thomas, J., Meerwaldt, J. H., Somers, R., Tubiana, M.: Clinical stages I and II Hodgkin's disease: a specifically tailored therapy according to prognostic factors. J. Clin. Oncol. 6, 239-252 (1988).

[43] Carde, P., Hagenbeek, A., Hayar, M., Monconduit, M., Thomas, J., Burgers, M. J. V., Noordijk, E. M., Tanguy, A., Meerwaldt, J. H., Le Fur, R., Somers, R., Kluin-Nelemans, H. C., Busson, A., Breed, W. P., Bron, D., Holdrinet, A., Rutten, E. H. J. M., Michiels, J. J., Regnier, R., Debusscher, L., Musella, R., Fargeot, P., Thyss, A., Cattan, A., Rigal-Huhuet, F., Roth, S., Caillou, B., Dupouy, N., Henry-Amar, M.: Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early stage Hodgkin's disease: The H6 randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. J. Clin. Oncol. 11, 2258-2272 (1993).

[44] Carella, A. M., Carlier, P., Congiu, A., Occhini, D., Meloni, G., Anselmo, A. P., Mandelli, F., Mazza, P., Tura, S., Mangoni, L., Rizzoli, V., Fabris, P., Coser, P., Levis, A., Locatelli, L., Resegotti, L., Porcellini, A., Benedetti, F., Alessandrino, E. P., Bernasconi, C., Cimino, R., Bassan, R., Barbui, T., Majolino, I., Mozzana, R., Lambertenghi, G.: Nine years'

experience with ABMT in 128 patients with Hodgkin's disease: an Italian study group report. Leukemia 5 (Suppl 1), 68-71 (1991).

[45] Chopra, R., Linch, D. C., McMillan, A. K., Blair, S., Patterson, K. G., Moir, D., Richards, J. D., Cervi, P., Kinsey, S., Goldstone, A. H.: Mini-BEAM followed by BEAM and ABMT for very poor risk Hodgkin's disease. Br. J. Haematol. 81, 197-202 (1992).

[46] Chopra, R., McMillan, A. K., Linch, D. C., Yuklea, S., Taghipour, G., Pearce, R., Patterson, K. G., Goldstone, A. H.: The place of high-dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single-center eight-year study of 155 patients. Blood 81, 1137-1145 (1993).

[47] Chou , M. Y., Brown, A. E., Blevins, A., Armstrong, D.: Severe pneumococcal infection in patients with neoplastic disease. Cancer 51, 1546-1550 (1983).

[48] Cimino, G.: Chemotherapy alone for the treatment of early-stage Hodgkin's disease. Eur. J. Cancer 26, 1115-1118 (1990).

[49] Coad, J. E., Matutes, E., Catovsky, D.: Splenectomy in lymphproliferative disorders: a report on 70 cases and review of the literature. Leuk. Lymphoma 10, 245-264 (1993).

[50] Cohen, S. C., Krigel, R. L.: High-dose therapy with stem cell infusion in lymphoma. Semin. Oncol. 22, 218-229 (1995).

[51] Coltman, C. A., Fuller, L. A., Fisher, R., Frei, E.: Extended field radiotherapy versus involved field radiotherapy plus MOPP in stage I and II Hodgkin's disease. In: Salman, S. S., Jones, S. E. (Hrsg.): Adjuvant Therapy in cancer. II. Grune & Stratton, New York 1979, S. 129-136.

[52] Colwill, R., Crump, M., Couture, F., Danish, R., Stewart, A. K., Sutton, D. M. C., Scott, J. G., Sutcliffe, S. B., Brandwein, J. M., Keating, A.: Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. J. Clin. Oncol. 13, 396-402 (1995).

[53] Connors, J. M., Klimo, P., Adams, G., Burns, B., Cooper, I., Meyer, R., O'Reilly, S., Pater, J., Quirt, I., Sadura, Shustick, C., Skillings, J., Sutcliffe, S., Verma, S., Yoshida, S., Zee, B.: MOPP/ABV hybrid versus alternating MOPP/ABVD for advanced Hodgkin's disease. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 11, 317 (1992).

[54] Cornbleet, M. A., Vitolo, U., Ultmann, J. E., Golomb, H. M., Oleske, D., Griem, M. L., Ferguson, D. J., Miller, J. B.: Pathologic stages IA and IIA Hodgkin's disease: results of treatment with radiotherapy alone (1968-1980). J. Clin. Oncol. 3, 758-768 (1985).

[55] Cosset, J. M., Henry-Amar, M., Girinski, T., Malaise, E., Dupouy, N., Dutreix, J.: Late toxicity in Hodgkin's disease: the role of fraction size. Acta Oncological 27, fasc 2, 123-131 (1988).

[56] Cosset, J. M., Henry-Amar, M., Meerwaldt, J. H., Carde, P., Noordijk, E. M., Thomas, J., Burgers, J. M. V., Somers, R., Hayat, M., Tubiana, M. on behalf of the EORTC Lymphoma Cooperartive Group: The EORTC trilas for limited stage Hodgkin's disease. Eur. J. Cancer 28A, 1847-1850 (1992).

[57] Craft, C. G.: Results with roentgen ray therapy in Hodgkin's disease. Bull. Staff Meet. Univ. Miami Hosp. 11, 391-409 (1940).

[58] Crnkovich, M. J., Leopold, K., Hoppe, R. T., Mauch, P. M.: Stage I to IIB Hodgkin's disease: The combined experience at Stanford and the Joint Center for Radiation Therapy. J. Clin. Oncol. 5, 1041-1049 (1987).

[59] Crowther, D., Radford, J. A., Cowan, R. A., Ryder, D., Deakin, D. P., James, R. D., Wilkinson, P. M.: Minimal initial chemotherapy before limited field radiotherapy produces a significant improvement in progression-free survival compared with limited radiotherapy alone in CSIA/IIA Hodgkin’s disease (H. D.). Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 93.

[60] Crump, M., Smith, A. M., Brandwein, J., Couture, F., Sherret, H., Suttan, D. M. C., Scott, J. G., McCrae, J., Murray, C., Pantalony, D., Sutcliffe, S. B., Keating, A.: High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: Importance of disease status at transplant. J. Clin. Oncol. 11, 704-711 (1993).

[61] Cullen, M. H., Stuart, N. S., Woodroffe, C., Murphy, A., Fletcher, J., Blackledge, G. R., Child, J. A., Grieve, R. J., Jones, E. L.: ChlVPP/PABlOE and radiotherapy in advanced Hodgkin's disease. The Central Lymphoma Group. J. Clin. Oncol. 12, 779-787 (1994).

[62] Diehl, V., Engert, A.: An overview of the Second International Symposium on Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 3 (Suppl. 4), 1-3 (1992).

[63] Diehl, V., Engert, A.: Kontroversen der Therapie maligner Lymphome. Internist 35, 313-322 (1994).

[64] Diehl, V., Tesch, H., Brosteanu, O., Hasenclever, D., Sextro, M., Sieber, M., Rüffer, U., Koch, T., Dühmlke, E., Georgii, A., Löffler, M., Pfreundschuh, M.: Efficacy and toxicity of a rapidly alternating 11-drug chemotherapy regime for intermediate and advanced stage Hodgkin’s disease. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 130.

[65] DeLaney, T. F., Glatstein, E.: The role of the staging laparotomy in the management of Hodgkin's disease. In: DeVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. (eds.): Cancer: principles and practice of oncology updates. Vol. 1. J. B. Lippincott, Philadelphia 1987.

[66] De Lena, M., Ditonno, P., Lorusso, V., Timurian, A., Pellecchia, A., Brandi, M., Berardi, F., Marzullo, F.: Bulky mediastinal Hodgkin's disease: results of a combined modality approach (ABVD/MOPP alternating chemotherapy plus radiation therapy). Haematologica 78, 230-235 (1993).

[67] Desablens, B., Alliot, C., Lagarde, N., Garidi, R., Claisse, J.-F., Boulanger, J.-Ch.: Chemotherapy for Hodgkin’s disease during pregnancy. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 115.

[68] DeVita, V. T., Serpick, A. A., Carbone, P. P.: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann. Intern. Med. 73, 891-895 (1970).

[69] DeVita, V. T. Jr., Simon, R. M., Hubbard, S. M., Young, R. C., Berard, C. W., Moxley, J. H. 3d., Frei, E. 3d., Carbone, P. P., Canellos, G. P.: Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. Ann. Intern. Med. 92, 587-595 (1980).

[70] DeVita, V. T. Jr, Hellman, S., Jaffe, E. S.: Hodgkin's disease. In: DeVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. (eds.): Cancer: Principles of Oncology. J. B. Lippincott Co., Philadelphia 1993, S. 1819-1858.

[71] De Wit, M., Hossfeld, D. K: Spätrezidive nach Morbus Hodgkin. Dtsch. Med. Wochenschr. 119, 536 (1994).

[72] Easson, E. C., Russell, M. H.: The curve of Hodgkin's disease. Br. Med. J. 1, 1704-1707 (1963).

[73] Eghbali, H., Bonichon, F., David, B., Rojouan, J., Audebert, A. A., Blanc, C. M., Zittoun, R., Noerni, B., Najman, A.: Combination of ABVD and radiotherapy in early stages of Hodgkin's disease: analysis of a series of 94 patients. Radiother. Oncol. 18, 127-136 (1990).

[74] Enblad, G., Sundstrom, C., Glimelius, B.: Infiltration of eosinophils in Hodgkin's disease involved lymph nodes predicts prognosis. Hematol. Oncol. 11, 187-193 (1993).

[75] Engelhard, M., Löffler, M.: Klinisch relevante Prognosefaktoren maligner Lymphome. Internist 34, 127-131 (1993).

[76] Engeset, A., Engeset, A., Cooper, E. H., Brennhovd, I., Hoeg, K.: The thoracic duct lymph in Hodgkin's disease. II. Quantitative analysis of the cellular compositions of the lymph. Int. J. Cancer 8, 113-121 (1971).

[77] Fabian, C. J., Mansfield, C. M., Dahlberg, S., Jones, S. E., Miller, T. P., Van Slyck, E., Grozea, P. N., Morrison, F. S., Coltman, C. A. Jr., Fisher, R. I.: Low, dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. Ann. Intern. Med. 120, 903-912 (1994).

[78] Fairey, A. F., Mead, G. M., Jones, H. W., Sweetenham, J. W., Whitehouse, J. M.: CAPE/PALE salvage chemotherapy for Hodgkin's disease patients relapsing within 1 year of ChlVPP chemotherapy. Ann. Oncol. 4, 857-860 (1993).

[79] Farah, R., Golomb, H. M., Hallahan, D. E., Desser, R. K., Griem, M. L., Blough, R., Ultmann, J. E., Weichselbaum, R. R.: Radiation therapy for pathologic stage III Hodgkin's disease with and without chemotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 17, 761-766 (1989).

[80] Fermé, C., Teillet, F., D'Agay, M. F., Gisselbrecht, C., Marty, M., Boiron, M.: Combined modality in Hodgkin's disease. Comparison of six versus three courses of MOPP with clinical and surgical restaging. Cancer 54, 2324-2329 (1984).

[81] Fermé, C., Brice, P., Bourstyn, E., D'Agay, M. F., Lepage, E., Miclea, J. M., Fermand, J. P., Extra, J. M., Frija, J., Colin, P., Gisselbrecht, G.: Surgical restaging of advanced Hodgkin's disease after first line chemotherapy. Eur. J. Haematol. 46, 306-311 (1991).

[82] Fermé, C., Lepage, E., D'Agay, M. F., Brice, P., Castaigne, S., Fermand, J. P., Frija, J., Miot, C., Brouet, J. C., Marty, M., Boiron, M., Gisselbrecht, C.: Hodgkin's disease, clinical stages I, II A-B and III A. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 43, 247-255 (1992).

[83] Fermé, C., Lepage, E., Brice, P., D'Agay, M. F., Fermand, J. P., Castaigne, S., Frija, J., Miot, C., Marty, M., Gisselbrecht, C.: Combined chemotherapy-radiotherapy in advanced Hodgkin's disease: results of a prospective clinical trial with 70 stage IIIB-IV patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 26, 397-405 (1993).

[84] Fleury, J., Legros, M., Cure, H., Tortochaux, J., Condat, P., Dionat, C., Travada, P., Belembaogo, E., Tavernier, F., Kwiatkowski, F., Chollet, P., Plagne, R.: The hematopoetic stem cell transplantation in Hodgkin's disease: questions and controversies. Leuk. Lymphoma 15, 419-432 (1994).

[85] Foss Abrahamsen, A., Hannisdal, E., Holte, H., Nomee, O., Hager, B., Langholm, R., Kvaloy, S.: Treatment of early stages of Hodgkin’s disease with tailored adjuvant chemotherapy without routine staging laparotomy. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 107.

[86] Fox, K. A., Lippmann, S. M., Cassady, J. R., Heusinkveld, R. S., Miller, T. P.: Radiation therapy salvage of Hodgkin's disease following chemotherapy failure. J. Clin. Oncol. 5, 38-45 (1987).

[87] Freedman, L. S.: Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test. Stat. Med. 1, 121-129 (1982).

[88] Friedman, M., Pearlmen, A. W., Turgeon, L.: Hodgkin's disease: Tumour lethal dose and isoeffect recovery curve. Am. J. Roentgenol. 99, 843-850 (1967).

[89] Front, D., Israel, O.: The role of Ga-67 scintigraphy in evaluating the results of therapy of lymphoma patients. Semin. Nucl. Med. 25, 60-71 (1995).

[90] Fuller, L. M., Hutchinson, G. B.: Collaborative clinical trial for stage I and II Hodgkin's disease: significance of mediastinal and nonmediastinal disease in laparotomy- and non-laparotomy-staged patients. Cancer Treat. Rep. 66, 775-787 (1982).

[91] Ganesan, T. S., Wrigley, P. F., Murray, P. A., Stansfeld, A. G., d'Ardenne, A. J., Arnott, S., Jones, A., Shand, W. S., Malpas, J. S., Lister, T. A.: Radiotherapy for stage I Hodgkin's

disease: 20 years experience at St. Bartholomew's Hospital. Br. J. Cancer. 62, 314-318 (1990).

[92] Ganesan, T. S., Oza, A., Perry, N., D'Ardenne, J., Arnott, S., Stansfeld, A. G., Shand, W. S., Wrigley, P. F., Lister, T. A.: Management of stage II Hodgkin's disease: 15 years experience at St. Bartholomew's Hospital. Ann. Oncol. 3, 349-356 (1992).

[93] Gaynor, E. R., Fisher, R. I.: Chemotherapy and combined modality treatment in Hodgkin's disease. Curr. Opin. Oncol. 3, 822-829 (1991).

[94] Gianni, A. M., Siena, S., Bregni, M., Lombardi, F., Gandola, L., Di Nicola, M., Magni, M., Peccatori, F., Valagussa, P., Bonadonna, G.: High-dose sequential chemo-radiotherapy with peripheral blood progenitor cell support for relapsed or refractory Hodgkin's disease - a 6-year update. Ann. Oncol. 4, 889-891 (1993).

[95] Gilbert, R.: Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis): Anatomic and clinical foundations: Governing principles: Results. Am. J. Roentgenol. 41, 198-241 (1939).

[96] Gisselbrecht, C., Brice, P., Lepage, E., Brichon, P., Gerota, J., Boiron, M.: Autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. Nouv. Rev. Fr. Hematol. 32, 5-7 (1990).

[97] Glatstein, E., Guernsey, J. M., Rosenberg, S. A,, Kaplan, H. S.: The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. Cancer 24, 709-718 (1969).

[98] Glick, J., Tsiatis, A., Chen, M., Rassiga, A., Mann, B., O'Connell, M.: Improved survival with MOPP-ABVD compared to BCVPP ± radiotherapy for advanced Hodgkin's disease: 6-year ECOG results. Blood 76, Suppl. 1, 350a (1990).

[99] Glick, J., Tsiatis, Schilsky, R., Back, T., Oken, B., Peterson, B., Fisher, R.: A randomized phase III trial of MOPP/ABV hybrid vs. sequential MOPP-ABVD in advanced Hodgkin's disease:Preliminary results of the Intergroup trial. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 10, 271 (1991).

[100] Gobbi, P. G., Cavalli, C., Federico, M., Bertolini, D., DiPrisco, U. A., Rossi, A., Silingardi, V., Mauri, C., Ascardi, E.: Hodgkin's disease prognosis: A directly predictive equation. Lancet 1, 675-679 (1988).

[101] Gobbi, P. G., Pieresca, C., Federico, M., Di Renzo, N., Narni, F., Iannitto, E., Grignani, G., Cavanna, L., Avanzini, P., Partesotti, G., Pitini, V., Ascari, E., Silingardi, V., Mauri, C.: MOPP/EBV/CAD hybrid chemotherapy with or without limited radiotherapy in advanced or unfavorably presenting Hodgkin's disease: A report from the Italian Lymphoma Study Group. J. Clin. Oncol. 11, 712-719 (1993).

[102] Gomez., G. A., Reese, P. A., Nava, H., Panahon, A. M., Barcos, M., Stutzman, L., Han, T., Henderson, E. S.: Staging laparotomy and splenectomy in early Hodgkin's disease. No therapeutic benefit. Am J. Med. 77, 205-210 (1984).

[103] Gordon, C. D., Sidawy, M. K., Talarico, L., Kondi, E.: Hodgkin's disease in the liver without splenic involvement. Arch. Intern. Med. 144, 2277-2278 (1984).

[104] Gospodarowicz, M. K., Sutcliffe, S. B., Clark, R. M., Dembo, A. J., Fitzpatrick, P. J., Munro, A. J., Bergsagel, D. E., Patterson, B. J., Tsang, R., Chua, T., Bush, R. S.: Analysis of supradiaphragmatic clinical stage I and II Hodgkin's disease treated with radiation alone. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 22, 859-865 (1992).

[105] Gribben, J. G., Linch, D. C., Singer, C. R. J., McMillan, A. K., Jarrett, M., Goldstone, A. H.: Successful treatment of refractory Hodgkin's disease by high dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. Blood 73, 340-344 (1989).

[106] Grigoriakis, V., Vassiliakopoulos, V. P., Boussiotis, V. A., Panayotidis, P., Kittas, Ch., Papavassiliou, K., Fessas, Ph., Pangalis, G. A.: Secondary malignant tumors in patients with Hodgkin’s disease. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 121.

[107] Hagemeister, F. B., Fuller, L. M., Velasquez, W. S., Sullivan, J. A., North, L., Butler, J. J., Johnston, D. A., Shullenberegr, C. C.: Stage I and II Hodgkin's disease: involved-field radiotherapy versus extende-field radiotherapy followed by six cycles of MOPP. Cancer Treat. Rep. 66, 789-798 (1982).

[108] Hagemeister, F. B., Fuller, L..M., Velasquez, W. S., McLaughlin, P., Redman, J. R., Swan, F., Rodriguez, M. A., North, L., Dixon, D., Silvermintz, K., Cabanillas, F.: Two cycles of MOPP and radiotherapy: effective treatment for stage IIIA and IIIB Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 2, 25-31 (1991).

[109] Hagemeister, F. B., Fuller, L., McLaughlin, P., Rodriguez, M., Romaguera, J., Swan, F., Cabanillas, F.: NOVP and radiotherapy for early-staged Hodgkin's disease: an interim analysis. Ann. Oncol. 4, 87-90 (1992).

[110] Hancock, B. W., Vaughan-Hudson, G., Vaughan-Hudson, B., Bennett, M. H., Mac-Lennan, K. A., Haybittle, J. L., Anderson, L., Linch, D. C.: LOPP alternating with EVAP is superior to LOPP alone in the initial treatment of advanced Hodgkin's disease: Results of a British National Lymphoma Investigation Trial. J. Clin. Oncol. 10, 1252-1258 (1992).

[111] Hancock, S. L., Cox, R., McDougall, I.: Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 325, 599-605 (1991).

[112] Hancock, S. L., Hoppe, R.: Heart disease after treatment of Hodgkin's disease. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 24 (Suppl. 1), 240-246 (1992).

[113] Hancock, S. L., Scidmore, N. S, Hopkins, K. L., Cox, R. S., Bergin, C. J: Computed tomography assessment of splenic size as a predictor of splenic weight and disease involvement in laparotomy staged Hodgkin's disease. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 28, 93-99 (1994).

[114] Hanks, G. E., Diamond, J. J., Kramer, S.: The need for complex technology in radiation oncology. Correlation of facility characteristics and structure with outcome. Cancer 55 (Suppl. 9), 2198-2201 (1985).

[115] Harding, M. Selby, P., Gore, M., Perren. T., Trelavan, J., Mansi, J., Zulian, G., Milan, S., Meldrum, M., Viner, C., McElwain, T. J..: High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's disease. Eur. J. Cancer 28A, 1396-1400 (1992).

[116] Hasenclever, D.: Simulationsrechnungen zur Wahl einer Therapiestrategie für HD7. Unveröffentlicht (1993).

[117] Haybittle, J. L., Hayhoe, F. G. J., Easterling, M. J., Jelliffe, A. M., Bennett, M. H., Vaughan Hudson, G., Vaughan Hudson, B., MacLennan, K. A.: Review of British national lymphoma investigation studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. Lancet i, 967-972 (1985).

[118] Healey, E. A., Tarbell, N. J., Kalish, L. A., Silver, B., Rosenthal, D. S., Marcus, K., Shulman, L. N., Coleman, C. N., Canellos, G., Weinstein, H., Mauch, P.: Prognostic factors for patients with Hodgkin disease in first relapse. Cancer. 71, 2613-2620 (1993).

[119] Hellmann, S., Mauch, P.: Role of radiation therapy in the treatment of Hodgkin's disease. Cancer Treat. Rep. 66, 915-923 (1982).

[120] Henry-Amar, M., Aeppli, D. M., Abderson, J., Ashley, S., Bonichon, F., Cox, R. S., Dahlberg, S. J., DeBoer, G., Dixon, D. O., Gobbi, P. G., Gregory, W., Hasenclever, D., Löffler, M., Pompe Kirn, V., Santarelli, M. T., Specht, L., Swindell, R., Vaughan Hudson, B.: Workshop statistical report. In Somers, R., Henry-Amar, M., Meerwaldt, J. K., Carde, P. (eds.): Treatment strategy in Hodgkin's disease: Collque INSERM, Paris/France /John Libbey Eurotext Ltd., London/England, 1990, vol. 196, S. 217ff.

[121] Henry-Amar, M., Somers, R.: Survival outcome after Hodgkin's disease: a report from the international data base on Hodgkin's disease. Sem. Oncol. 17, 758-768 (1990b).

[122] Henry-Amar, M., Hayat, M., Meerwaldt, J. H., Burgers, M., Carde, P., Somers, R., Noordijk, E. M., Monconduit, M., Thomas, J., Cosset, J. M., Van der Schueren, E., Regnier, R., Bron, D., Lutsmann-Maréchal, J., Tanguy, A.: Causes of death after therapy for early stage Hodgkin's disease entered on the EORTC protocols. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 19, 1155-1157 (1990c).

[123] Henry-Amar, M.: Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the international database on Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 3 (Suppl. 4), 117-128 (1992).

[124] Hoerni, B., Orgerie, M. B., Eghbali, H., Blanc, C. M., David, B., Rojouan, J., Zittoun, R.: Novel combination of epirubicin, bleomycin, vinblastine and prednisone (EBVP II) before radical radiotherapy in localized stages (I-IIIA) of Hodgkin's disease. J. Cancer Res. Clin. Oncol 117, 377-380 (1991).

[125] Holte, H., Mella, O., Telhaug, R., Wist, E., Hannisdal, E., Foss Abrahamsen, A.: Randomized study in stage III-IV Hodgkin’s disease: ChlVPP is as effective as alternating ChlVPP/ABOD chemotherapy. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 113.

[126] Hoppe, R. T., Coleman, C. N., Cox, R. S., Rosenberg, S. A., Kaplan, H. S.: The management of stage I-II Hodgkin's disease with irradation alone or combined modality therapy: the Stanford experience. Blood 59, 455-465 (1982).

[127] Hoppe, R. T., Castellino, R. A.: The staging of Hodgkin's disease. Principles and Practice of Oncology. PPO Updates 7, 1-4 (1990).

[128] Hoppe, R. T.: The management of Hodgkin's disease in relapse after primary radiation therapy. Eur. J. Cancer 28A, 1920-1922 (1992).

[129] Horning, S. J., Hoppe, R. T., Rosenberg, S. A.: The Stanford Hodgkin’s disease trials 1967-1983. In: Jones, S. E., Salmon, S. E. (Hrsg.): Adjuvant therapy of cancer IV. Grune & Straton, New York 1984.

[130] Horning, S. J., Hoppe, R. T., Hancock, S. L., Rosenberg, S. A.: Vinblastine, Bleomycin, and Methotrexate: an effective adjuvant in favorable Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 6, 1822-1831 (1988).

[131] Horning, S. J.: The Stanford Hodgkin's disease (HD) studies - an update. Leukemia 5, Suppl. 1, 53-55 (1991).

[132] Horning, S. J., Ang, P. T., Hoppe, R. T., Rosenberg, S. A.: The Stanford experience with combined procarbazine, alkeran and vinblastine (PAVe) and radiotherapy for locally extensive and advanced stage Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 3, 747-754 (1992).

[133] Hou-Wun Mai, D., Peschel, R. E., Portlock, C., Knowlton, A., Farber, L.: Stage I and II subdiaphragmatic Hodgkin's disease. Cancer 86, 1476-1481 (1991).

[134] Hurd, D. D., Haake, R. J., Lasky, L. C., Christiansen, N. P., McGlave, P. B., Bostrom, B., Levine, E. G., Weisdorf, D. J., Kim, T. H., Peterson, B. A., Bloomfiesl, C. D.: Treatment of refractory and relapsed Hodgkin's disease: intensive chemotherapy and autologous bone marrow or peripheral blood stem cell support. Med. Pediatr. Oncol. 18, 447-453 (1990).

[135] Illés, A., Bányai, A., Vadász, G., Szegedi, G.: Relapse of Hodgkin's disease after ten years. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 84.

[136] Jockovich, M., Mendenhall, N. P., Sombeck, M. D., Talbert, J. L., Copeland, E. M., 3rd., Bland, K. I.: Long-term complications of laparotomy in Hodgkin's disease. Ann. Surg. 219, 615-621, discussion 621-624 (1994).

[137] Joshua, D. E., Dalgleish, A., Kronenberg, H.: Is staging laparotomy necessary in patients with supradiaphragmatic stage I and IIA Hodgkin's disease. Lancet i, 847-848 (1984).

[138] Kaiser, C. W.: Complications from staging laparotomy for Hodgkin's disease. J. Surg. Oncol. 16, 319-325 (1981).

[139] Kaldor, J. M., Day, N. E., Clark, A.: Leukemia following Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 322, 7-13 (1990).

[140] Kaldor, J. M., Day, N. E., Bell, J.: Lung cancer following Hodgkin's disease: a case controll study. Int. J. Cancer 52, 677-681 (1992).

[141] Kant, J. A., Hubbard, S. M., Longo, D. L.: The pathologic and clinical heterogeneity of lymphozyte-depleted Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 4, 284-294 (1986).

[142] Kaplan, H. S.: Hodgkin's disease. Harvard University Press, Cambridge 1980.

[143] Kaplan, H. S.: The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. Radiology 78, 553-561 (1962).

[144] Katay, I., Josting, A., Winter S., Rüffer, U., Schulz, A., Scheid, C., Sieg, K., Diehl, V., Dias-Wickramanayke, P.: Dexa-BEAM as Salvage treatment followed by high dose chemotherapy with autologous bone marrow (ABMT) or stem cell transplantation (PBCST) for patients with relapsed or refractory Hodgkin’s disease. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 126.

[145] Kessinger, A., Armitage, J. O., Smith, D. M., Landmark, J. D., Biermann, P. J., Weisenburger, D. D.: High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation for patients with lymphoma. Blood 74, 1260-1265 (1989).

[146] Kinsella, T. J., Glatstein, E.: Staging laparotomy and splenectomy for Hodgkin's disease: current status. Cancer Invest. 1, 87-91 (1983).

[147] Kinzie, J. J., Hanks, G. E., Mac Lean, C. J., Kramer, S.: Patterns of care study: Hodgkin's disease relapse rates and adequacy of portals. Cancer 52 (Suppl. 12), 2223-2226 (1983).

[148] Klimo, P., Connors, J. M.: An update on the Vancouver experience in the management of advanced Hodgkin's disease treated with the MOPP/ABV Hybrid program. Semin. Hematol. 25 (Suppl. 2), 34-40 (1988).

[149] Kluin-Nelemans, H. C., Noordijk, E. M.: Staging of patients with Hodgkin’s disease: what should be done. Leukemia 4, 132-135 (1990).

[150] Koehler, P. R., Wohl, G. T., Schaffer, B.: Lymphangiography: A survey of its current status. AJR 91, 1216-1220 (1964).

[151] Koziner, B., Myers, J., Cirrincione, C., Redman, J., Cunningham, I., Caravelli, J., Nisce, L. Z., McCormick, B., Straus, D. J., Mertelsman, R., Kempin, S., Young, C. W., Lee, B. J., Clarkson, B. C.: Treatment of stages I and II Hodgkin's disease with three different therpeutic modalities. Am J. Med. 80, 1067-1078 (1986).

[152] Kuse, R., Calavrezos, A., Kuchler, R.: Surgical restaging of advanced Hodgkin's disease after first line chemotherapy [letter]. Eur. J. Haematol. 48, 60 (1992).

[153] Lacher, M. J.: Routine staging laparotomy for patients with Hodgkin's disease is no longer necessary. Cancer Invest. 1, 93-99 (1983).

[154] Larcos, G., Farlow, D. C., Antico, V. F., Gruenewald, S. M., Boyages, J.: The role of high dose 67-gallium scintigraphy in staging untreated patients with lymphoma. Aust. N. Z. J. Med. 24, 5-8 (1994).

[155] Lathan, B., Pfreundschuh, M., Diehl, V.: Therapiestrategien des Morbus Hodgkin. Internist 43, 146-154 (1993),

[156] Lee, B. J., Nelson, J. H., Schwartz, G.: Evaluation of lymphangiography, inferior venacavagraphy and intravenous pyelography in the clinical staging and management of Hodgkin's disease and lymphosarkoma. N. Engl. J. Med. 271: 327-331 (1964).

[157] Leibenhaupt, M. H., Hoppe, R. T., Varghese, A., Rosenberg, S. A.: Subdiaphragmatic Hodgkin's disease: laparotomy and treatment results in 49 patients. J. Clin. Oncol. 5, 1050-1055 (1987).

[158] Leibenhaupt, M. H., Hoppe, R. T., Efron, B., Halpern, J., Nelsen, T., Rosenberg, S. A..: Prognostic indicators of laparotomy findings in clincal stage I-II supradiaphragmatic Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 7, 81-91 (1989).

[159] Leigh, B. R., Fox, K. A., Mack, C. F., Baier, M., Miller, T. P., Cassady, J. R.: Radiation therapy salvage of Hodgkin's disease following chemotherapy failure. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 27, 855-862 (1993).

[160] Levis, A., Depaoli, L., Ricardi, U., Bertini, M., Botto, B., Gallamini, A., Gavarotti, P., Rota Scalabrini, D., Salomone, A., Salvi, F., Vitolo, U., Resegotti, L.: Results of a low aggressive chemotherapy regimen (CBV/CEB) in elderly Hodgkin’s disease patients. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 109.

[161] Liew, K. H., Ding, J. C., Matthews, J. P., Ironside, P. J., Beadle, G. F., Cooper, I. A., Madigan, J. P., Parkin, F. G.: Mantle irradiation for stage I and stage II Hodgkin's disease - results of a 10 year experience. Aust. NZ. J. Med. 13, 135-140 (1983).

[162] Linch, D. C., Winfield, D., Goldstone, A. H., Moir, D., Hancock, B., McMillan, A., Chopra, R., Milligan, D., Vaughan Hudson, G.: Dose intensification with autologeous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomizied trial. Lancet, 341, 1051-1054 (1993).

[163] Lister, T. A., Dorreen, M. S., Faux, M., Jones, A. E., Wrigley, P. M.: The treatment of stage IIIA Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 1, 745-749 (1983).

[164] Lister, T. A., Crowther, D.: Staging for Hodgkin's disease. Semin. Oncol. 17, 696-701 (1990).

[165] Lobo-Sanahuja, F., Garcia, I., Barrantes, J. C., Barrantes, M., Gonzalez, M., Jimenez, R.: Pediatric Hodgkin's disease in Costa Rica: twelve years' experience of primary treatment by chemotherapy alone, without staging laparotomy. Med. Pediatr. Oncol. 22, 398-403 (1994).

[166] Löffler, M., Pfreundschuh, M., Ruhl, U., Hiller, E., Gerhartz, H., Roloff, R., Adler, M., Schoppe, W., Hagen, Aukamp, U., Schmitt, G., Teichmann, J., Brust, V., Fuchs, R., Makoski, B., Bartels, H., Entzian, J., Kühn, G., Hellriegel, A., Kirchner, H., Emminger, H., Dölken, G., Oertel, W., Wilhelmy, W., Krüger, B., Petsch, S., Pflüger, H., Hinterberger, R., Worst, P., Gaßmann, Smith, K., Hasenclever, D., Diehl, V.: Risk factor adapted treatment of Hodgkin's lymphoma: strategies and perspectives. Recent Results Cancer Res. 117, 142-162 (1989):

[167] Löffler, M., Sieber, M., Tesch, H., Lathan, B., Hasenclever, D., Rüffer, U., Schumacher, T., Petit, M., Diehl, V.: Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe. Therapiestudien für Erwachsene. Studienprotokolle. 2. Auflage. Hodgkin Studiensekretariat, Universität zu Köln, Köln 1994..

[168] Löffler, M., Rühl, U., Hasenclever, D., Pfreundschuh, M., Kirchner, H., Emminger, H., Hiller, E., Gerhartz, H., Rohloff, R., Schoppe, W., Kürten, H., Pflüger, K.-H., Pfab, R., Adler, M., Dühmke, E., Sieber, M., Sextro, M., Franklin, J., Smith, K., Nisters-Backes, H., Tesch, H., Diehl, V.: Irradiation with 20, 30 or 40 Gy is equally effective in non bulky areas after two double cycles of COPP-ABVD polychemotherapy in intermediate stage Hodgkin's disease. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 73.

[169] Löffler, M., Brosteanu, O., Hasenclever, D., Sextro, M., Cosset, J., Dahlberg, S., Fisher, R., Gray, R., Henry-Amar, M., Hoppe, R., Somers, R., Specht, L.: Combined modality treatment vs chemotherapy alone in Hodgkin's disease (HD): an overview on randomizid trials. Abstract, eingereicht zur Veröffentlichung: VI. International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Juni 1996.

[170] Lohri, A., Barnett, M., Fairey, R. N., O'Reilly, S. E., Phillips, G. L., Reece, D., Voss, N., Connors, J. M.: Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: Identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988. Blood 77, 2292-2298 (1991).

[171] Lohri, A., Connors, J. M.: Identification of risk factors in patients treated for first relapse of Hodgkin's disease. Leuk. Lymphoma 15, 189-200 (1994).

[172] Longo, D. L., Young, R. C., Wesley, M., Hubbard, S. M., Duffey, P. L., Jaffe, E. S., DeVita, V. T. Jr.: Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 4, 1295-1306 (1986).

[173] Longo, D. L., Glatstein, E., Duffey, P. L., Young, R. C., Hubbard, S. M., Urba, W. J., Wesley, M. N., Raubitschek, A., Jaffe, E. S., Wiernik, P. H., DeVita, V. T. Jr.: Radiation therapy versus combination chemotherapy in the treatment of early stage Hodgkin's disease: Seven year results of a prospective randomized trial. J. Clin. Oncol. 9, 906-917 (1991).

[174] Longo, D. L., Duffey, P. L., DeVita, V. T. Jr., Wiernik, P. H., Hubbard, S. M., Phares, J. C., Bastian, A. W., Jaffe, E. S., Young, R. C.: Treatment of advanced-stage Hodgkin's disease: alternating noncrossresistant MOPP/CABS is not superior to MOPP. J. Clin. Oncol. 9, 1409-1420 (1991b).

[175] Longo, D. L., Russo, A., Duffey, P. L.: Treatment of advanced-staged massive mediastinal Hodgkin's disease: the case of combined modality treatment. J. Clin. Oncol. 9, 227-235 (1991c).

[176] Longo, D. L., Duffey, P. L., Young, R. C., Hubbard, S. M., Ihde, D. C., Glatstein, E., Phares, J. C., Jaffe, E. S., Urba, W. J., DeVita, V. T Jr.: Conventional dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: The low probability for cure. J. Clin. Oncol. 10, 210-218 (1992).

[177] Magrini, S. M., Cellai, E., Papi, M. G., Ponticelli, P., Lastrucci, L., Biti, G. P.: Early stage Hodgkin's disease (HD): An analysis of prognostic factors in a large series from a single institution. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 99.

[178] Maher, E. J.,: The place of radiotherapy in stage I and IIA Hodgkin's disease (or radiotherapy revisited). Blood Rev. 5, 214-219 (1991).

[179] Mansfield, C. M., Fabian, C., Jones, S., Van Slyck, E. J., Grozea, P., Morrison, F., Miller, T. P., Seibert, C., Ayyangar, K.: Comparison of lymphangiography and computed tomography scanning in evaluating abdominal disease in stages III and IV Hodgkin's disease. A Southwest Oncology Group study. Cancer 66, 2295-2299 (1990).

[180] Marcus, K. C., Kalish, L. A., Coleman, C. N., Shulman, L. N., Rosenthal, D. S., Canellos, G. P., Mauch, P. M.: Improved survival in patients with limited stage IIIA Hodgkin's disease treated with combined radiation therapy and chemotherapy. J. Clin. Oncol. 12, 2567-2572 (1994).

[181] Martin, J. K., Clark, S. C., Beart, R. W., ReMine, W. H., White, W. L., Ilstrup, D. M.: Staging laparotomy in Hodgkin's disease. Arch. Surg. 117, 586-591 (1982).

[182] Mauch, P., Goffman, R., Rosenthal, D. S., Canellos, G. P., Come, S. E., Hellman, S.: Stage III Hodgkin's disease: improved survival with combined modality therapy as compared with radiation alone. J. Clin. Oncol. 3, 1166-1173 (1985).

[183] Mauch, P., Tarbell, H., Weinstein, H., Silver, B., Goffman, T., Osteen, R., Zajac, A., Coleman, N., Canellos, G., Rosenthal, D.: Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin's disease. Prognostic factors in surgically staged patients treated with mantle and paraaortic irradiation. J. Clin. Oncol. 6, 1576-1583 (1988).

[184] Mauch, P., Larson, D., Osteen, R., Silver, B., Yeap, B., Canellos, G., Weinstein, H., Rosenthal, D., Pinkus, G., Jochelson, M., Coleman, C., N., Hellman, S.: Prognostic factors for positive surgical staging in patients with Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 8, 257-265 (1990).

[185] Mauch, P.: Reduction of treatment for early stage Hodgkin's disease. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 22, 1159-1160 (1992).

[186] Mauch, P., Somers, R.: Controversies in the use of diagnostic staging laparotomy and splenectomy in the management of Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 3 (Suppl. 4), S41-S43 (1992b)

[187] Mauch, P. M., Kalish, L. A., Kadin, M., Coleman, C. N., Osteen, R., Hellman, S.: Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. Cancer 71, 2062-2071 (1993).

[188] Mauch, P. M.: Controversies in the management of early stage Hodgkin's disease. Blood 83, 318-329 (1994).

[189] Meerwaldt, J. H., Van Glabbeke, M., Vaughan Hudson, B.: Prognostic factors for stage I and II Hodgkin's disease. In: Somers, R., Henry-Amar, M., Meerwaldt, J. K., Carde, P. (eds.): Treatment strategy in Hodgkin's disease: Collque INSERM, Paris/France /John Libbey Eurotext Ltd., London/England, 1990, vol. 196, S. 37-50.

[190] Meerwaldt, J. H. Coleman, C. N., Fischer, R. I., Lister, T. A., Diehl, V.: Role of additional radiotherapy in advanced stages of Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 3 (Suppl. 4), 83-85 (1992).

[191] Mendenhall, N. P., Cantor, A. B., Williams, J. L., Ternberg, J. L., Weiner, M. A., Kung, F. H., Marcus, R. B., Ferree, C. R. Leventhal, B. G.: With modern imaging techniques, is staging laparotomy necessary in pediatric Hodgkin's disease? A pediatric oncology group study. J. Clin. Oncol. 11, 2218-2225 (1993).

[192] Mendenhall, N. P.: Is 30-35 Gy adequate for treatment of Hodgkin's disease. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 95.

[193] Moormeier, J. A., Williams, S. F., Golomb, H. M.: The staging of Hodgkin's disease. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 3, 237-251 (1989).

[194] Moreau, P., Milpied, N., Mechinaud-Lacroix, F., Mahe, B., Rapp, M. J., Le Tortorec, S., Bourdin, S., Dupas, B., Harousseau, J. L.: Early intensive therapy with autotransplantation for high-risk Hodgkin's disease. Leuk. Lymphoma. 12, 51-58 (1993).

[195] Moreau, P., Milpied, N., Andrieu, J. M., Jais, J. P., Harousseau, J. L.: Comparison of combined chemotherapy (CT) - radiotherapy (RT) and early autologous stem cell transplantation (ASCT) in advanced Hodgkin’s disease. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 119.

[196] Munker, R., Fries, S., Schmidt, M., Hölzel, D., Dietzfelbinger, H., Enne, W., Szeimis, U., Busch, M., Dühmke, E., Emmerich, B., Arnholdt, H., Hiller, E.: Second malignancies after Hodgkin’s disease: The Munich experience 1960-1994. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 118.

[197] Muskat, P. C., Johnson, R. A., Bowers, G. J.: Staging laparotomy in Hodgkin's lymphoma: 1979 to 1988. Am. J. Surg. 162, 603-606, discussion 606-607 (1991).

[198] Musshoff, K.: Prognostic and therapeutic implications of staging extranodal Hodgkin's disease. Cancer Res. 31, 1814-1827 (1971).

[199] Nademanee, A., O'Donnell, M. R., Shyder, D. S., Schmidt, G. M., Parker, P. M., Stein, A. S., Smith, E. P., Molina, A., Stepan, D. E., Somlo, G., Margolin, K. A., Sniecinski, I., Dagis, A. C., Niland, J., Pezner, R., Forman, S. J.: High-dose chemotherapy with or without total body irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: results in 85 patients with analysis of prognostic factors. Blood 85, 1381-1390 (1995).

[200] Nissen, N. I., Nordentoft, A. M.: Radiotherapy versus combined modality treatment of stage I and II Hodgkin's disease. Cancer Treat. Rep. 66, 799-803 (1982).

[201] Noordijk, E. M., Carde, P., Mandard, A. M., Mellink, W. A., Monconduit, M., Eghbali, H., Tirelli, U., Thomas, J., Somers, R., Dupouy, N., Henry-Amar, M.: Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early-stage Hodgkin's disease. EORTC

Lymphoma Cooperative Group. Groupe Pierre-et-Marie-Curie. Ann. Oncol. 5 (Suppl. 2), 107-112 (1994).

[202] Nowrousian, M. R., Anders, C. H., Niederle, N., Nagel-Hiemke, M., Moritz, T., Seeber, S., Schmidt, C. G.: Etoposide, ifosfamide, and methotrexate with or without bleomycin in refractory or recurrent lymphomas. Ann. Oncol. 2 (Suppl 1), 25-30 (1991).

[203] O'Brien, P. C., Parnis, F. X.: Salvage radiotherapy following chemotherapy failure in Hodgkin's disease - what is its role? Acta Oncol. 43, 99-104 (1995).

[204] Oberlin, O., Bhatia, S., Robinson, I., Meadows, A. T.: Second malignant neoplasms (SMN) after childhood Hodgkin's disease (HD). Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 65.

[205] Olver, J. N., Wolf, M. M., Cruickshank, D., Worotnik, V., Ding, J. C., Cooper, I. A., Matthews, J. P.: Nitrogen mustard, vincristine, procarbazine and prednisolone for relapse after radiation in Hodgkin's disease. An analysis of long-term follow-up. Cancer 62, 233-239 (1988).

[206] Pantelides, M. L., Tweedle, D. E., Schofield, P. F.: Staging laparotomy in early Hodgkin's disease: a surgical view. J. R. Coll. Surg. Edinb. 34, 27-29 (1989).

[207] Pavlovsky, S., Maschio, M., Santarelli, M. T., Sackmann Muriel, F., Corrado, C., Garcia, I., Schwartz, L., Montero, C., Sanahuja, F. L., Magnasco, O., Rana, R., Cavagnaro, F.: Randomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy plus radiotherapy for stage I-II Hodgkin's disease. J. Natl. Cancer Inst. 80, 1466-1473 (1988).

[208] Pendlebury, S. C., Koutts, J., Boyages, J.: Hodgkins disease: clinical and radiological prognostic factors in a laparotomy series. Australas. Radiol. 38, 123-126 (1994).

[209] Peschel, R. E., Hou-Wun Mai, D., Dowling, S., Knowlton, A., Farber, L., Fischer, J. J.: Pathologic stage I and II Hodgkin's disease. Long-term results at three Connecticut hospitals. Conn. Med. 55, 449-452 (1991).

[210] Peters, V. M.: A study of survival in Hodgkin's disease treated radiologically. Am. J. Roentgenol. 63, 299-311 (1950).

[211] Peters, V. M., Middlemiss, K. C. H.: A study of Hodgkin's disease treated by irradiation. Am. J. Roentgenol. 79, 114-121 (1958).

[212] Peters, V. M.: The need for a new clinical classification in Hodgkin's disease. Keynote Address. Cancer Res. 11, 1713 (1971).

[213] Pfau, B., Donhuijsen, K., Walz, M., Kath, R., Hoffken, K., Leder, L. D.: Diagnostik zur Stadieneinteilung beim Morbus Hodgkin. Vergleich von Laparotomie und nicht-invasiven Methoden. Dtsch. Med. Wochenschr. 116, 168-174 (1991).

[214] Pfreundschuh, M. G., Schoppe, W. D., Fuchs, R., Pfluger, K. H., Löffler, M., Diehl, V.: Lomustine, etoposide, vindesine, and dexmethasone (CEVD) in Hodgkin's lymphoma refractory to cyclophosphamide, vincristine, procarbacine, and prednisone (COPP) and doxorubicin, blemycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD): A multicenter trial of the German Hodgkin Study Group. Cancer Treat. Rep. 71, 1203-1207 (1987).

[215] Pfreundschuh, M., Diehl, V.: Therapie rezidivierender Hodgkin-Lymphome. Teil II. Stellenwert der Knochmarktransplantation. Dtsch. Med. Wschr. 114, 916-921 (1989).

[216] Pfreundschuh, M., Lathan, B., Löffler, M., Rüffer, U., Hasenclever, D., Diehl, V.: Workshop III: Recommendations for future clinical trials. Ann. Oncol. 3 (Suppl. 4), 101-104 (1992).

[217] Pfreundschuh, M., Hasenclever, D., Löffler, M., Ehninger, G., Kirchner, H., Koch, P., Schmitz, N., Lathan, B., Rüffer, U., Sextro, M., Franklin, J., Tesch, H., Diehl, V.: What is the maximum tolerable dose of etoposide within the DEXABEAM salvage regimen supported by GM-CSF or placebo in Hodgkin's disease: an analysis of first cycle toxicities. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 143.

[218] Phillips, G. L., Wolff, S. N., Herzig, R. H., Lazarus, H. M., Fay, J. W., Lin., H.-S., Shina, D. C., Glasgow, G. P., Griffith, R. C., Lamb., Herzig, G. P.: Treatment of progressive Hodgkin's disease with intensive chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation. Blood 73, 2086-2092 (1989).

[219] Plat, M., Erk, J. U.: Abdominale Ultraschalldiagnostik bei malignen Lymphomen. Gastroenterol. J. 50, 117-123 (1990).

[220] Proctor, S. J., Taylor, P. R. A.: Classical staging of Hodgkin's disease is inappropriate for selecting patients for clinical trials of intensive therapy: the case for the objektive use of prognostic factor informations in addition to classical staging. Leukemia 7, 1911-1914, discussion 1917, 1919-1920 (1993).

[221] Prosnitz, L. R.: Hodgkin's disease: the right dose. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 19, 803-804 (1990).

[222] Pui, C. H., Hudson, M., Luo, X., Wilimas, J., Evans, W., Crist, W. M.: Serum interleukin-2 receptor levels in Hodgkin disease and other solid tumors of childhood. Leukemia 7, 1242-1244 (1993).

[223] Pusey, W. A.: Cases of sarkoma and Hodgkin's disease treated by exposures to x-rays. A preliminary report. JAMA 38, 166-170 (1902).

[224] Radford, J. A., Eardley, A., Woodman, C., Crowther, D.: Routine review following treatment for Hodgkin's disease (HD): Is it an efficient way of detecting relapses. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 92.

[225] Raemaekers, J., Burgers, J., Henry-Amar, M., Pinna, A., Monfardini, S., Carde, P., Crommelin, D., Mellink, A., Vovk, H., Noordijk, E., Thomas, J., Mandard, A.: Involved fields radiotherapy (RT) for patients in partial remission (PR) after MOPP/ABV chemotherapy (CT) in stage III/IV Hodgkin’s disease: Results from the EORTC lymphoma cooperative group and group Pierre-et-Marie-Curie phase III trial (protocol 20884). Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 96.

[226] Rak, K., Telek, B., Ujj, G., Kiss, A.: Twenty years’ experience with evaluation and therapy of patients with Hodgkin’s disease in a clinical centre with limited but appropriate ressources. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 123.

[227] Ranson, M. R., Radford, J. A., Swindell, R., Deakin, D. P., Wilkinson, P. M., Harris, M., Johnson, R. J., Crowther, D.: An analysis of prognostic factors in stage III and IV Hodgkin's disease treated at a single centre with MVPP. Ann. Oncol. 2, 423-429 (1991).

[228] Rapoport, A. P., Rowe, J. M., Kouides, P. A., Duerst, R. A., Abboud, C. N., Liesveld, J. L., Packman, C. H., Eberly, S., Sherman, M., Tanner, M. A., Constine, S., DiPersio, J. F.: One hundred autotransplants for relapsed or refractory Hodgkin's disease and lymphoma: value of pretransplant disease status for predicting outcome. J. Clin. Oncol. 11, 2351-2361 (1993).

[229] Reece, D. E., Phillips, G. L.: Intensive therapy and autotranplantation in Hodgkin's disease. Stem Cells Dayt. 12, 477-493 (1994).

[230] Reece, D. E., Connors, J. M., Spinelli, J. J., Barnett, M. J., Fairey, R. N., Klingemann, H. G., Nanteri, S. H., O'Reilly, S. O., Shepherd, J. D., Sutherland, H. J., Voss, N., Chan, K. W., Phillips, G. L.: Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine and etoposide-cisplatin and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. Blood 83, 1193-1199 (1994b).

[231] Reed, D. M.: On the pathological changes in Hodgkin's disease, special reference to tuberculosis. John Hopkins Hosp. Rep. 133-196 (1902).

[232] Rehbein, M.: persönliche Mitteilung, Köln, 1995.

[233] Renner, C., Jung, W., Sahin, U., Denfeld, R., Pohl, C., Trumper, L., Hartmann, F., Diehl, V., van Lier, R., Pfreundschuh, M.: Cure of xenografted human tumors by bispecific monoclonal antibodies and human T cells. Science 264, 833-835 (1994).

[234] Roach, M. III., Kapp, D. S., Rosenberg, S. A., Hoppe, R. T.: Radiotherapy with curative intent: an option in selected patients relapsing after chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 5, 550-555 (1987).

[235] Rock, D. B., Schultz, C. J., Murray, K. J., Wilson, J. F., Cox, J. D.: Continuous split course irradiation for stage I and II Hodgkin's disease: 20 year experience at the Medical College of Wisconsin. Radiother. Oncol. 30, 222-226 (1994).

[236] Rosenberg, S. A., Kaplan, H. S.: Evidence for an orderly progression of the spread of Hodgkin's disease. Cancer Res. 26, 1225-1231 (1966).

[237] Rosenberg, S. A., Kaplan, H. S.: The evolution and summary results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962-1984. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 11, 5-22 (1985).

[238] Rosenberg, S. A.: Reducing the toxicity of the combined modality therapy of favourable stage Hodgkin's disease. Eur. J. Cancer 28A, 1379-1380 (1992).

[239] Roth, S.: Die Ausbreitung der Lymphogranulomatose. Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät der Universität Köln, 1985.

[240] Rueda, A., Alba, E., Ribelles, N., Sevilla, I., Ruiz, N., Böanco, E., Delgado, J.: ABVD chemotherapy (CHT) alone for early stage Hodgkin lymphoma. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 81.

[241] Rüffer, U., Sieber, M., Tesch, H., Lathan, B., Koch, P., Adler, M., Diehl, V.: BEACOPP: a time intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's lymphoma. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995. Abstract-Band, S. 126.

[242] Rüffer, U., Breuer, K., Sieber, M., Tesch, H., Nisters-Backes, H., Diehl, V.: Male gonadal dysfunction before the onset of treatment. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995. Abstract-Band, S. 127.

[243] Rüffer, U., Brosteanu, O., Sieber, M., Koch, T., Löffler, M., Pfreundschuh, M., Georgii, A., Tesch, H., Dühmke, E., Diehl, V.: Reduction of radiotherapy in early stage Hodgkin's disease: results of a randomized trial in patients PS I/II. Abstract, eingereicht zur Veröffentlichung: VI. International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Juni 1996. Über den Text hinausgehende persönliche Mitteilungen durch U. Rüffer.

[244] Russell, J. A., Selby, P. J., Ruether, B. A., Mbidde, E. K., Ashley, S., Zulian, G., Berry, J., Houwen, B., Jones., A. R., Poon, M.-C., Blahey, W. B., Brada, M., Nandi, A. C., Geggie, P. H. S., Gore, M. E., McElwain, T. J.: Treatment of advanced Hodgkin's disease with high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 4, 425-429 (1989).

[245] Rutherford, C. J., Desforges, J. F., Davies, B., Barnett, A. I.: The decision to perform staging laparotomy in symptomatic Hodgkin's disease. Br. J. Haematol. 44, 347-358 (1980).

[246] Rutherford, C. J., Desforges, J. F., Barnett, A. I., Safran, C., Davies, B.: The Decision between single- and combined-modality therapy in Hodgkin's disease. Am. J. Med. 72, 63-70 (1982).

[247] Sachs, L.: Angewandte Statistik. 7. völlig neu bearbeitete Auflage. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg [u.a.] 1992.

[248] Sandrasegaran, K., Robinson, P. J., Selby, P.: Staging of lymphoma in adults. Clin. Radiol. 49, 149-161 (1994).

[249] Santoro, A., Bonfante, V., Bonadonna, G.: Salvage chemotherapy with ABVD in MOPP-resistant Hodgkin's disease. Ann. Intern. Med. 96, 139-143 (1982).

[250] Santoro, S., Viviani, S., Villarreal, C. J. R., Bonfante, V., Delfino, A., Valagussa, P., Bonadonna, G.: Salvage chemotherapy in Hodgkin's disease irradiation failures: Superiority of doxorubicin containing regimens over MOPP. Cancer Treat. Rep. 79, 343-348 (1986).

[251] Santoro, A., Bonadonna, G., Valagussa, P.: Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: Superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. J. Clin. Oncol. 5, 27-37 (1987).

[252] Schellong, G., Hornig-Franz, I., Rath, B., Ritter, J., Riepenhausen, M., Kabisch, M., Goldschmitt-Wuttge, B., Schmidt, P., Niethammer, D., Gaedicke, G., Schwarze, E.-W., Pötter, R.: Reduzierung der Strahlendosen auf 20-30 Gy im Rahmen einer kombinierten Chemo-/Radiotherapie beim Morbus Hodgkin im Kindesalter. Ein Bericht der kooperativen Therapiestudie DAL-HD-87. Klin. Pädiatr. 206, 253-262 (1994).

[253] Schreiber, D. P., Jacobs, C., Rosenberg, S. A., Cox, R. S., Hoppe, R. T.: The potential benefits of therapeutic splenectomy for patients with Hodgkin's disease and Non-Hodgkin's lymphomas. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 11, 31-36 (1985).

[254] Schulman, P., McCarroll, K., Cooper, M. R., Norton, L., Barcos, M., Gottlieb, A. J. (1990): Phase II study of MOPLACE chemotherapy for patients with previously treated Hodgkin's disease: a CALGB study. Med. Pediatr. Oncol. 18, 482-486 (1990).

[255] Schultz-Hector, S.: Radiation-induced heart disease: review of experimental data on dose response and pathogenesis. Int. J. Radiat. Biol. 61, 149-160 (1992).

[256] Selby, P., Patel, P., Milan, S., Meldrum, M., Mansi, J., Mbidde, E., Brada, M., Perren, T., Forgeson, G., Gore, M., Smith, I., McElwain, T.: ChlVPP combination chemotherapy for Hodgkin's disease: long term results. Br. J. Cancer 62, 279-285 (1990).

[257] Sextro, M., Franklin, J., Wolf, J., Tesch, H., Schoppe, W., Fuchs, R., Plüger, K., Schumacher, T., Löffler, M., Pfreundschuh, M., Diehl, V.: CEVD salvage chemotherapy is an effective and only moderately toxic regimen for resistant or relapsing Hodgkin’s disease. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 125.

[258] Shore, T., Nelson, N., Weinerman, B.: A meta-analysis of stages I and II Hodgkin's disease. Cancer 65, 1155-1160 (1990).

[259] Silingardi, V., Federico, M., Frassoldati, A., Barbieri, F., Palomba, G., Mauri, C.: Free-from-failure survival in Hodgkin's disease. Long-term analysis of 148 cases treated with a MOPP-modified protocol. Acta Haematol. 82, 179-186 (1989).

[260] Silverberg, E., Lubera, J.: Cancer statistics, 1989. Cancer 39, 3-32 (1989).

[261] Smithers, D. W.: Spread of Hodgkin's disease. Lancet 13, 1262-1267 (1970).

[262] Sombeck, M. D., Mendenhall, N. P., Kaude, J. V., Torres, G. M., Million, R. R.: Correlation of lymphangiography, computed tomography, and laparotomy in the staging of Hodgkin's disease. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 15, 425-429 (1993).

[263] Somers, R., Tubiana, M., Henry-Amar, M.: EORTC Lymphoma Cooperative Group Studies in clinical stage I-II Hodgkin's disease 1963-1987. Recent Results Cancer Res. 117, 175-181 (1989).

[264] Somers, R., Carde, P., Henry-Amar, M., Tarayre, M., Thomas, J., Hagenbeek, A., Monconduit, M., de Pauw, B. E., Breed, W. P., Verdonck, L., Burgers, J. M. V., Eghbali, H., Zittoun, R.: A randomized study in stage IIIB and IV Hodgkin's disease comparing eight courses of MOPP versus an alteration of MOPP with ABVD: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et-Marie-Curie controlled clinical trial. J. Clin. Oncol. 12, 279-87 (1994).

[265] Specht, L.: Prognostic factor studies in Hodgkin's disease: problems and pitfalls. Leukemia 7, 1915-1916 (1993).

[266] Specht, L., Horwich, A., Ashley, S.: Salvage of relapse of patients with Hodgkin's disease in clinical stages I or II who were staged with laparotomy and initially treated with radiotherapy alone. A report from the International Database on Hodgkin's Disease. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 15, 805-811 (1994).

[267] Spinolo, J. A., Jagannath, S., Velasquez, W., Spitzer, G., Cabanillas, F., Hagemeister, F., Horwitz, L. J., Dicke, K. A.: Cisplatin-CBV with autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. Leuk. Lymphoma. 9, 71-77 (1993).

[268] Stahel, R. A., Jost, L. M., Pichert, G., Widmer, L: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for malignant lymphomas. Cancer Treat. Rev. 21, 3-32 (1995).

[269] Sterchi, J. M., Myers, R. T.: Staging laparotomy in Hodgkin's disease. Ann. Surg. 191, 570-575 (1980).

[270] Stomper, P. C., Cholewinski, S. P., Park, J., Bakshi, S. P., Barcos, M. P.: Abdominal staging of thoracic Hodgkin disease: CT-lymphangiography-Ga-67 scanning correlation. Radiology 187, 381-386 (1993).

[271] Straus, D. J., Myers, J., Lee, B. J., Nisce, L. Z., Koziner, B., McCormick, B., Kempin, S., Mertelsmann, R., Arlin, Z., Gee, T., Poussin-Rossillo, H., Hansen, H., Clarkson, B. D.: Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy and irradiation. Controlled trial of two versus three alternating, potentially non crossresistant drug combinations. Am. J. Med. 76, 270-278 (1984).

[272] Straus, D. J., Yahalom, J., Gaynor, J., Myers, J., Koziner, B., Caravelli, J., Lee, B. J. III, Nisce, L. Z., McCormick, B., Bajorunas, D., Redman, J., Kirsch, J., Clarkson, B. D.: Four cycles of chemotherapy and regional radiation therapy for clinical early-stage and intermediate-stage Hodgkin's disease. Cancer 69, 1092-1060 (1992).

[273] Straus, D. J.: Treatment of early stage Hodgkin's disease. Blood Rev. 7, 43-42 (1993).

[274] Strijk, S. P., Wagener, D. J. T., Bogman, M. J. J. T., de Paw, B. E., Wobbes, T.: The spleen in Hodgkin’s disease: diagnostik value of CT. Radiology 154, 753-757 (1985).

[275] Sutcliffe, S. B., Wrigley, P. F. M., Peto, J., Lister, T. A., Stansfeld, A. G., Whitehouse, J. M. A., Crowther, D., Malpas, J. S.: MVPP chemotherapy regimen for advanced Hodgkin's disease. Br. Med. J. 1, 679-683 (1978).

[276] Swerdlow, A. J., Douglas, A. J., Hudson, J. V.: Risk of second primary cancer after Hodgkin's disease by type of treatment: analysis of 2846 patients in the British National Lymphoma Investigation. Br. Med. J. 304, 1137-1143 (1992).

[277] Taylor, M. A., Kaplan, H. S., Nelsen, T. S.: Staging laparotomy with splenectomy for Hodgkin's disease: the Stanford experience. Word. J. Surg. 9, 449-460 (1985).

[278] Taylor, P. R. A., Jackson, G. H., Lennard, A. L.: Autologous transplantation in poor risk Hodgkin`s disease using high dose melphalan/etoposide conditioning with non-cryopreserved marrow rescue. Br. J. Cancer 67, 383-387 (1993).

[279] Tesch, H., Stein, H., Diehl, V.: Zell- und Molekularbiologie von malignen Lymphomen. Internist 34, 89-96 (1993).

[280] Tomin, D., Boskovic, D., Elecovic, I., Sobic, V.: Second cancers in Hodgkin’s disease. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 105.

[281] Trotter, M. C., Cloud, G. A., Davis, M., Sanford, S. P., Urist, M. M., Soong, S.-J., Halpern, N. B., Maddox, W. A., Balch, C. M.: Predicting the risk of abdominal disease in Hodgkin's Lymphoma. Ann. Surg. 204, 465-469 (1985).

[282] Tubiana, M., Hayat, M., Henry-Amar, M., Breuer, K., Van der Werf Messing, B., Burgers, M.: Five-Year results of the EORTC randomized study of splenectomy and spleen irradiation in clinical stages I and II Hodgkin's disease. Europ. J. Cancer 17, 355-363 (1981).

[283] Tubiana, M.: The EORTC treatment of early stages of Hodgkin's disease: the role of radiotherapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 10, 197-201 (1984).

[284] Tubiana, M., Henry-Amar, M., Hayat, M., Burgers, M., Gasim, 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 54, 885-894 (1984b).

[285] Tubiana, M., Henry-Amar, M., van der Werf-Messing, B., Henry, J., Abbatucci, J., Burgers, M., Hayat, M., Somers, R., Laughier, A., Carde, P.: A mulitvariate analysis of prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 11, 23-30 (1985).

[286] Tubiana, M., Cosset, J. N., Carde, P., Henry-Amar, M., Hayat, M., Amiel, J. L.: The contribution of clincal trials to the treatment of patients with early stages of Hodgkin's disease. Drugs Exptl. Clin. Res. XII, 105-112 (1986).

[287] Tubiana, M., Henry-Amar, M., Carde, P., Burgers, J., Hayat, M., Van de Schueren, E., Noordijk, E., Tanguy, A., Meerwaldt, J., Thomas, J., De Pauw, B., Monconduit, M., Cosset, J., Somers, R.: Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease: the EORTC Lymphoma Group controlled clincal trials: 1964-1987. Blood 73, 47-56 (1989).

[288] Tucker, M. A., Coleman, C. N., Cox, R. S., Varghese, A., Rosenberg, S. A.: Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 318, 76-81 (1988).

[289] Tura, S., Fiacchini, M., Zinzani, P. L., Brusamolino, E., Gobbi, P. G.: Splenectomy and the increasing risk of secondary acute leukemia in Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 11, 925-930 (1993).

[290] Uematsu, M., Tarbell, N. J., Silver, B., Coleman, C. N., Rosenthal, D. S., Shulman, L. N., Canellos, G., Weinstein, H., Mauch, P.: Wide-field radiation therapy with or without chemotherapy for patients with Hodgkin disease in relapse after initial combination chemotherapy. Cancer 72, 207-212 (1993).

[291] Ultmann, J. E.: Classification of Hodgkin's disease: yesterday, today and tomorrow. Eur. J. Cancer 28, 2074A-2079A (1992).

[292] Urba, W. J., Longo, D. L.: Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 326, 678-687 (1992).

[293] Van der Velden , J. W., van Putten, W. L., Guinee, V. F.: Subsequent development of acute non-lymphocytic leukemia in patients treated for Hodgkin's disease. Int. J. Cancer 42, 252-255 (1987).

[294] Vaughan Hudson, B., Vaughan Hudson, G., Linch, D. C., Anderson, L.: Late mortality in young BNLI patients cured of Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 5 (Suppl. 2), 65-66, (1994).

[295] Verger, E., Easton, D., Brada, M., Duchesne, G., Horwich, A.: Radiotherapy results in laparotomy-staged Hodgkin's disease. Clin. Radiol. 39, 428-431 (1988).

[296] Vijayakumar, S., Myrianthopoulos, L. C.: An updated dose-response analysis in Hodgkin's disease. Radiother. Oncol. 24, 1-13 (1992).

[297] Vinciguerra, V., Propert, K. J., Coleman, M., Anderson, J. R., Stutzmann, L., Pajak, T. F., Nissen, N. I., Frizzera, G., Gottlieb, A., Holland, J. F.: Alternating cycles of combination chemotherapy for patients with recurrent Hodgkin's disease following radiotherapy. A prospectively randomized study by the Cancer and Leukemia Group. J. Clin. Oncol. 4, 838-846 (1986).

[298] Viviani, S., Santoro, A., Negretti, E., Bonfante, V., Valagussa, P., Bonadonna, G.: Salvage chemotherapy in Hodgkin's disease: results in patients relapsing more than 12 months after the first complete remission. Ann. Oncol. 1, 123-127 (1990).

[299] Viviani, S., Bonadonna, G., Santoro, A., Zanini, M., Zucali, R., Negretti, E., Valagussa, P: Alternating versus hybrid MOPP-ABVD in Hodgkin's disease: The Milan experience. Ann. Oncol 2, Suppl 2, 55-62 (1991).

[300] Viviani, S., Bonadonna, G., Devizzi, L., Bonfante, V., Zanini, M., Soncini, F., Valagussa, P., Santoro, A.: Ten-year results of alternating vs hybrid administration of MOPP-ABVD in Hodgkin's disease. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 74.

[301] Vose, J., Armitage, J., Weisenburger, D., Moravec, D., Hutchins, M., Howe, D., Sorensen, S., Dowling, M., Okerbloom, J., Pevnick, W., Packard, W., Thompson, R.: ChlVPP - an effective and well tolerated alternative to MOPP therapy for Hodgkin's disease. Am. J. Clin. Oncol. 11, 423-426 (1988).

[302] Vose, J. M., Bierman, P. J., Anderson, J. R., Weisenburger, D., Moravec, D. F., Sorensen, S., Hutchins, M., Dowling, M. D., Howe, D., Okerbloom, J., Langdon, R. M., Bascom, G. K., Packard, W., Pevnick, W., Armitage, J. O.: CHLVPP chemotherapy with involved-field irradiation for Hodgkin's disease: favorable results with acceptable toxicity. J. Clin. Oncol. 9, 1421-1425 (1991).

[303] Vose, J. M., Bierman, P. J., Anderson, J. R., Kessinger, A., Pierson, J., Nelson, J., Frappier, B., Schmit-Pokorny, K., Weisenburger, D. D., Armitage, J. O.: Progressive disease after high-dose therapy and autologous transplantation for lymphoid malignancy: clinical course and patient follow-up. Blood 80, 2142-2148 (1992).

[304] Walker, A., Schoenfeld, E. R., Lowman, J. T., Mettlin, C. J., MacMillan, J., Grufferman, S: Survival of the older patient compared with the younger patient with Hodgkin's disease. Influence of histologic type, staging and treatment. Cancer 65, 1635-1640 (1990).

[305] Wassermann, T. H., Trenker, D. A., Fineberg, B., Kucik, N.: Cure of early-stage Hodgkin's disease with subtotal nodal irradiation. Cancer 68, 1208-1215 (1991).

[306] Whillis, D., Hancock, B. W.: Staging laparotomy in early Hodgkin's disease: a surgical’s view. [letter, comment] J. R. Coll. Surg. Edinb. 34, 285-286 (1989).

[307] Willett, C. G., Linggood, R. M., Meyer, J., Orlow, E., Lindfors, K., Dopke, K., Aisenberg, A. C.: Results of treatment of stage IA and IIA Hodgkin's disease. Cancer 59, 1107-1111 (1987).

[308] Williams, M. E., Lister, T. A., Longo, D. L.: Hodgkin's disease and non-Hodgkin's Lymphoma. In: McArthur, J. R. (ed.) Hematology 1993. American Society of Hematology, Saint Louis 1993, S. 49-61.

[309] Yahalom, J., Ryu, J., Straus, D. J., Gaynor, J. J., Myers, J., Caravelli, J., Clarkson, B. D., Fuks, Z.: Impact of adjuvant radiation on the patterns and rate of relapse in advanced-stage Hodgkin's disease treated with alternating chemotherapy combinations. J. Clin. Oncol. 9, 2193-2201 (1991).

[310] Yahalom, J., Gulati, S. C., Toia, M., Maslak, P., McCarran, E. G., O'Brian, J. P., Portlock, C., Straus, D. J., Philipp, J., Fuks, Z.: Accelerated hyperfractionated total-lympoid irradiation, high-dose chemotherapy, and autologous bone marrow transplantation for refractory and relapsing patients with Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 11, 1062-1070 (1993).

[311] Yahalom, J.: Re-visiting the role of radiation therapy in Hodgkin's disease. Isr. J. Med. Sci. 31, 137-143 (1995).

[312] Zagars, G., Rubin, P.: Hodgkin’s disease stages IA and IIA. A long-term follow-up study on the gains achieved by modern therapy. Cancer 56, 1905-1912 (1985).

[313] 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 56, 864-873 (1985b).

[314] Zittoun, R., Audebert, A., Hoerni, B., Bernadou, A., Krulik, M., Rajouan, J., Eghbali, H., Merle-Beral, Parlier, Y, Diebold, J., Grellet, J., Laugier, A., Debray, J.: Extended versus involved fields irradiation combined with MOPP chemotherapy in early clincal stages of Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 3, 207-214 (1985).

9 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Sieber, M., Grotenhermen, F., Rüffer, U., Reuß, K., Diehl, V.: Probability of abdominal involvement in patients with Hodgkin’s disease in clinical stage I/II: an analysis for prognostic factors in 532 patients. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Köln, September 1995, Abstract-Band, S. 166.

10 Anhang

10.1 Computerprogramm für die Simulationsrechnungen

a) Quelldatei

```
program hodgkin
      dimension par(20,3), p(20)
      dimension ipar (20)
      dimension curera(10)
      character *20 code

C  par(i,k):     Feld der in die Simulation eingehenden Parameter
C                i: Parameternummer
C                k: 1,2 bzw. 3 für untere Abschätzung, plausibelsten
C               Wert bzw. obere Abschätzung
C  p:            Zwischenspeicher von Werten von par für die
C                einzelnen Simulationsrechnungen
C  ipar:         Zu iterierender Multiindex. Der Wert 1, 2 oder 3 der
C               i-ten Komponente welcher Wert des i-ten Parameters
C                bei der Simulationsrechnung zu verwenden ist
C  curera:       Feld der errechneten Cure-Raten
C  code:         Zeilenkennung der Ausgabetabelle. Das i-te Zeichen
C                beschreibt die Wahl des i-ten Parameters bei den
C                Berechnungen zur i-ten Zeile.

C Einlesen der Ausgangstabelle.
C nstrat:        Anzahl der Simulationen
C npar :         Anzahl der Parameter
      call input(nstrat,npar,par)

C Initiierung von ipar
      do 1 i=1, npar-1
1          ipar(i)=1
      ipar(npar)=0

C Öffnen der Ergebnisdatei
      open(1,file='hodgkin',status='new',err=4)

C Iteration
2     call incipar(npar,ipar)
      write(*,'(20i3)') (ipar(i), i=1,npar)
      if (ipar(1) .lt. 4) then
        do 3 i=1,npar
3          p(i)=par(i,ipar(i))
        call simula(p,curera)
        write(code,'(20i1)') (ipar(i), i=1,npar)
        write(1,'(a20,30f7.3)',err=4) code,
     o                                (curera(k), k=1,nstrat)
        goto 2
      else
        close(1)
        stop
      endif
4     write(*,*) 'Kein Zugang zu Festplatte.'
      stop
      end

      subroutine input(nstrat,npar,par)
C Einlesen der Ausgangsdatei

      dimension par(20,3)
      character *20 fil
      write(*,*) 'Name der Ausgangsdatei? (max. 20 Zeichen)'
      read(*,'(a20)') fil
      open(1,file=fil,err=2)
```

```
      read(1,*,err=3) nstrat
      read(1,*,err=3) npar
      do 1 i=1,npar
           read(1,*,err=3) par(i,1), par(i,2), par(i,3)
           do 1 k=1,3
1               par(i,k)=par(i,k)/100.
      close(1)
      return
2     write(*,*) 'Ausgangsdatei nicht vorhanden.'
      stop
3     write(*,*) 'Fehler in Ausgangsdatei.'
      stop
      end

      subroutine incipar(npar,ipar)
C Iteration von ipar

      dimension ipar(20)
      do 1 i=npar,1,-1
           ipar(i)=ipar(i)+1
           if (ipar(i) .gt. 3) then
             ipar(i)=1
           else
             goto 2
           end if
1          continue
      ipar(1)=4
2     return
      end

      subroutine simula(p,curera)
C Simulationsrechnung

      dimension p(20), curera(10)

      curera(1)=-p(1)
     o          +(1.-p(1))*p(2)*(p(6)+(1.-p(6))*p(10))
     o          +(1.-p(1))*(1.-p(2))
     o           *(p(3)+(1.-p(3))*p(9)+(1.-p(3))*(1.-p(9))*p(10))

      curera(2)=p(2)*(p(4)+(1.-p(4))*p(9)+(1.-p(4))*(1.-p(9))*p(10))
     o          +(1.-p(2))
     o           *(p(3)+(1.-p(3))*p(9)+(1.-p(3))*(1.-p(9))*p(10))

      curera(3)=p(2)*(p(6)+(1.-p(6))*p(10))
     o          +(1.-p(2))*(p(5)+(1.-p(5))*p(10))

      curera(4)=p(2)*(p(8)+(1.-p(8))*p(11)
     o          +(1.-p(8))*(1.-p(11))*p(10))
     o          +(1.-p(2))
     o           *(p(7)+(1.-p(7))*p(11)+(1.-p(7))*(1.-p(11))*p(10))

      return
      end
```

b) Ausgangsdatei

```
4              Anzahl der Strategien (max. 10)
11             Anzahl der Parameter (max. 20)
  .5  1.5  3.  (1)  LAP-Letalität
18.  21.  24.  (2)  LAP-positiv
68.  72.  76.  (3)  FFTF_LAPneg_TNI
25.  30.  35.  (4)  FFTF_LLAPpos_TNI
70.  80.  85.  (5)  FFTF_LAPneg_CT
65.  70.  75.  (6)  FFTF_LAPpos_CT
```

```
70.  75.  80.  (7)  FFTF_LAPneg_CMT
50.  55.  60.  (8)  FFTF_LAPpos_CMT
60.  65.  70.  (9)  FF2R_RT_Relapse
20.  30.  40.  (10) FF2R_CT_Relapse
25.  45.  65.  (11) FF2R_CMT_Relapse
```

10.2 Tabellen

Variablenbezeichnungen in den Tabellen:

- OC Therapieergebnis, Outcome (DFS, RFS, FFP etc.).
- j/n Die Studie erscheint geeignet/nicht geeignet für die hier vorgenommene Metaanalyse.
- Jahre Schätzung des Therapieergebnisses nach Kaplan-Meier für den angegebenen Zeitraum oder Zeitraum bis zum real ermittelten Ergebnis.

Weitere Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Tabelle 47: Behandlung früher Stadien mit Strahlentherapie

Studie	***Autor***	***n***	***Stadium***	***Therapie***	***CR %***	***OC %***	***j/n***	***FF2R %***	***S %***	***Jahre***	***Mittel/ Median***	***Kommentar***
Stanford	Hoppe 1982	109	PS I-II	STNI/TNI		77 (FFR)	j	89	84	10	6	24% B-Sym.; 14% >40 J.; 82% PS II; 8% E-Befall; 13% Med.-Bulk; 27% > 3 LK-Reg.
JCRT	Hellmann 1982	233	PS IA-IIA	(S)TNI		80 (RFS)	j		95	10		13% der Pat. im PS IA-IIA wiesen Bulky-Med.-Befall auf, machten jedoch 38% der Rez. aus; werden diese Patienten herausgenommen, so liegt das RFS bei 84% und das Überleben bei 96%.
JCRT	Hellmann 1982	21	PS IIB	(S)TNI		86 (RFS)	j		86	8		
ACC	Hagemeister 1982	90	PS I-II	IF/M		72 (DFS)	j	88	94	5		13% B-Sym.; 48% PS II.
ACC	Hagemeister 1982	65	PS I-II	EF		66 (DFS)	j	84	94	5		18% B-Sym; 74% PS II; DFS und Überleben bei Pat. ohne Med.-Befall in beiden Kollektiven (IF/EF) besser als bei Med.-Befall.
PMH	Bergsagel 1982	?	(P)S I-II < 50j 1968-72	IF/EF		48 (RFS)	n		80	8		Insgesamt wurden 1968-72 196 CS I/II und 1973-1977 266 Patienten behandelt. Altersmedian: 30; 17% B-Sym.; Bei weitgehendem Verzicht auf eine Staging-Lap beim Vergleich mit dem Stanford-Patientengut eine geringere RFS-Rate (48,9 versus 66,8%), jedoch gleiche 10-Jahres-Überlebensraten (68,4%).
PMH	Bergsagel 1982	?	< 50j 1973-77	IF/EF		86 (RFS)	n		92	8		
PMH	Bergsagel 1982	?	> 50j 1968-72	IF/EF			n		43,5	7		
PMH	Bergsagel 1982	?	> 50j 1973-77	IF/EF			n		50	7		
ACC	Fuller 1982	133	CS I-II	IF		35 (DFS)	n	48	69	10		
ACC	Fuller 1982	150	"	EF		52 (DFS)	j	65	75	10		
ACC	Fuller 1982	87	PS I-II	IF		54 (DFS)	n	82	87	10		

Fortsetzung

Studie	***Autor***	***n***	***Stadium***	***Therapie***	***CR %***	***OC %***	***j/n***	***FF2R %***	***S %***	***Jahre***	***Mittel/ Median***	***Kommentar***
ACC	Fuller 1982	90	"	EF		66 (DFS)	j	77	91	10		In der laparotomierten Gruppe (PS) wiesen mit IF und EF behandelte Patienten mit Med.-Befall die gleichen Überlebensraten (84%) und vergleichbare DFS-Raten (56 versus 57%) auf. Bei Pat. ohne Med.-Befall war das Überleben der mit EF behandelten Pat. besser (100%) als bei denen mit IF (93%), (DFS: 77% versus 44%).
Finsen	Nissen 1982	128	PS I-II	(S)TNI	100	72 (RFS)	j		92	8	5	24% B-Sym.; 25% > 40 J.; 59% männlich; 76% NS/LP.
Melbourne	Liew 1983	64	CS I-II	M		48 (RFS)	j		89	5	7,4	Insgesamt 18% B-Sym.; 88% NS; CS-Patienten wiesen erhöhte infradiaphr. Rez.-Rate auf (33% versus 7,5%).
		66	PS I-II	"		67 (RFS)	j		91	5	7,4	
ACC	Zagars 1985	49	CS I-II	M		38 (DFS)	n		37	13		Die neuere PS-Serie enthält 14 CS IIIA, die in der Gruppe belassen wurden, um die Vergleichbarkeit zu bessern. (Diese?) 14 Patienten erhielten initial zusätzlich Chemo (meist MOPP). Das schlechte Überleben der alten Gruppe liegt zum großen Teil in den schlechten Salvage-Therapiemöglichkeiten (überwiegend nur RT). 54% der mit Chemo salvagten Patienten überlebten 10 Jahre nach dem Rez.
		98	PS I-II	(S)TNI		65 (DFS)	j		82	13		
ACC	Zagars 1985b	40	PS IA	(S)TNI		92 (RFS)	n		97	5	8,5	IA: Altersmedian: 25; 55% männlich; 75% NS/LP;
						92 (RFS)			91	10		IIA: Altersmedian: 26; 27% männlich; 92% NS/LP; In PS IIA 9% Pat. mit E-Befall, die alle rezidivierten; 9% Pat. mit Bulk.
		44	PS IIA	"		71 (RFS)	n		89	5		
						48 (RFS)			83	10		
Chicago	Cornbleet 1985	16	PS IA+IIA	IF	94	67 (DFS)	n	84	94	10	7,5	Auffällig: bessere Überlebensrate der IF-Gruppe wegen guter Salvage-Rate; 43% des Gesamtkollektivs ≥ 3 LK-Regionen; 8% infradiaphr.; 19% > 40 Jahre; 79% NS/LP; 56% männlich.
Chicago	Cornbleet 1985	92	"	EF	95	77 (DFS)	j	84	71	10	7,5	
Stanford H1	Rosenberg 1985	28	PS I-IIA	IF		32 (FFP)	n		79	15		
		35		(S)TNI		80 (FFP)	j		80	15		
Stanford R1, K1	Rosenberg 1985	39	PS IA+IIA	M (günstig) STNI (ungünstig)		65 (FFP)	j	83	79	13		"Günstig“ wurde def. als günstige Histo (NS/LP), ohne Befall der li. Halsseite, li. Axilla oder paraaortal; alle anderen wurden als "ungünstig" definiert.
Stanford H2	Rosenberg 1985	28	PS IB+IIB	TNI		73 (FFP)	j	88	78	15		
Stanford S1	Rosenberg 1985	35	PS IA+IIA	STNI		66 (FFP)	j		91	7		
Stanford C1-3	Horning 1991	36	PS I+IIA/B+IIIA (günstig)	STNI	100	72 (FFP)	j		94	5	5	"Günstig“: kein Bulk, max. 1 E-Befall, < 5 Milz-Knoten; FFP in der Vergleichsgruppe aus RT und Chemo besser (p=0,04).
MSKCC	Koziner 1986	39	(P)S I-II	IF	95	32 (DFS)	n		62	15	13	Kein E-Befall; Altersmedian 25; 15% B-Sym.; 79% NS/LP.
MSKCC	Koziner 1986	41	"	EF	93	57 (DFS)	j		90	15	13	Kein E-Befall; Altersmedian 24; 10% B-Sym.; 66% NS/LP.
BNLI	Haybittle 1985	147	PS I/IIA	IF		50 (RFS)	n		ca. 70	12		Kein Vorteil von EF gegenüber IF für das Überleben in frühen Stadien ohne B-Sym.
BNLI	Haybittle 1985	181	PS I/IIA	EF		50 (RFS)	n		ca. 75	12		"
BNLI	Haybittle 1985	60	(P)S I/IIB	EF		20 (RFS)	n		ca. 50	12		Alleinige Strahlentherapie wurde als insuffizient für frühe Stadien mit B-Symptomatik angesehen.

Fortsetzung

Studie	***Autor***	***n***	***Stadium***	***Therapie***	***CR %***	***OC %***	***j/n***	***FF2R %***	***S %***	***Jahre***	***Mittel/ Median***	***Kommentar***
JCRT	Willet 1987	53	(P)S IA	M+PA		86 (DFS)	j		92	5		
		69	(P)S IIA			65 (DFS)	j		86	5		
Stanford/ JCRT	Crnkovich 1987	103	PS IB+IIB	TNI		74 (FFR)	j		89	7	7	11% PS IB; 89% PS IIB; 14 % E-Befall; 35% Bulk; Pat. mit Bulk hatten eine deutlich höhere FFR-Rate nach CMT als nach RT (79% versus 58%; siehe unten).
RMH	Verger 1988	131	PS I-II	M		66 (DFS)	j		80	10		22% > 40 Jahre; 61% männlich; 77% NS/LP; 13% B-Sym.; 29% ≥ 3 LK-Regionen; 33% Bulk.
JCTR	Mauch 1988	315	PS IA-IIA	M und PA		82 (FFR)	j		90	14	9	64% IIA; 3% Med.-Bulk; 72% NS/LP; 3% E-Befall; Altersmedian: 24 J.
EORTC H1	Tubiana 1989	152	CS I-II	M/Y		38 (DFS)	n		58	15		
EORTC H2	Tubiana 1989, Cosset 1992	202	CS I-II	STNI		65 (DFS)	j		77	12		DFS signifikant schlechter als bei kombinierter Strahlen-/Chemo-Behandlung (p < 0,001), während beim Überleben keine sign. Unterschiede bestanden.
EORTC H5F (günstig)	Tubiana 1989, Cosset 1992	100	PS I-II günstig	M		69 (DFS)	j		94	9		"Günstig“: < 40 J. + Med.-Befall + günstige Histo (NS/LP) + niedrige BSG; vgl. differente Def. von "günstig" in der H6-Studie.
	Tubiana 1989, Cosset 1992	98	PS I-II günstig	STNI		70 (DFS)	j		91	9		Zusätzliche Bestrahlung des Paraaortalfeldes erbrachte keinen Vorteil, ist jedoch vermutlich für toxische Schäden an Blase und Magen verantwortlich.
EORTC H5U (ungünstig)	Carde 1988/ Cosset 1992	132	CS IA CS IB CS IIA CS IIB	TNI	100 89 95 88	66 (RFS)	j		73	9		Vorteil von CMT (siehe dort) gegenüber TNI für DFS (p<0,001) und Überleben (p=0,06).
EORTC H6 F	Carde 1993	128 134	CS I-II günst. PS I-II günst.	STNI + Milz-RT angepaßt RT oder Chemo	98 99	78 (FFP) 83 (FFP)	j j		93 89	6 6		"Günstig“: < 40 J. und 1-2 LK-Reg. und A / BSG<50 mmHG bzw. B / BSG<30 mmHg; PS: Altersmittel 32; 87% männlich; 2% B-Sym. (BSG< 30); 4% Bulk (>10 cm); 74% NS/LP; CS: Altersmittel 33; 1% B-Sym. (BSG< 30); 3% Bulk (>10 cm); 73% NS/LP. Das schlechtere Überleben der PS-Gruppe ergibt sich zum Teil aus den 3 laparotomie-assoziierten Todesfällen; Def. von günstig, siehe Tubiana 1989.
EORTC H7	Noordijk 1994	35 130	CS I-II sehr günstig CS I-II günstig	M STNI	94 94	82 (FFS) 81 (FFS)	j j		100 99	3	2	"Sehr günstig“ bedeutet CS IA, weiblich, < 40 J., günstige Histo, kein Bulk; "ungünstig“ bedeutet > 50 J. oder > 3 LK-Regionen oder erhöhte BSG oder B-Sym. oder Bulk. Alle anderen wurden als "günstig“ eingestuft.
SBH	Ganesan 1990	90	(P)S I	M/Y	100	75 (FFP)	j	75	75	15	12	87 IA; 3 IB; Altersmedian: 33; 73% NS/LP; 70% männlich.
MIR	Wassermann 1991	94	(P) S I-II	M/STNI	100	86 (DFS)	j	61	96	8	8	Rez. bei 12% der PS (55%) und 17% des klinisch gestagten Subkollektivs (45%); die "meisten“ Pat. mit B-Sym. und Bulk wurden von der Studie ausgeschlossen; NS-Histo in 63%, gemischt in 28%; 79% erhielten STNI, die übrigen Mantel-RT.
NCI	Longo 1991	30	periphere PS IA	M/Y	100	100 (DFS)	j		100	10	7,5	Altersmedian 22; 77% männlich; 77% NS/LP.
NCI	Longo 1991	43	PS I-II	(S)TNI	96	67 (DFS)	j		85	10	7,5	Altersmedian 28; 63% männlich; 20% B-Sym.; 20% E-Befall; 96% NS/LP; keine massiven Med.-Tu; 67% PS IIA.
Manchester	Anderson 1991	56	PS I-II	M	100	67 (RFS)	j		90	10		Alter: 17-62; 34% mit Bulk; 68% NS/LP; 38% > 2 LK-Reg.; 21% B-Sym.

Fortsetzung

Studie	Autor	n	Stadium	Therapie	CR %	OC %	j/n	FF2R %	S %	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
Yale	Peschel 1991	239	PS I-II	RT: (S)TNI in 89%, in 6% + Chemo	74	70 (FFR)	j	70	86	10	7	
PMH	Gospodaro-wicz 1992	250	CS I/II	RT		72 (RFS)	j		83	8		Altersmedian 31; 48% männlich; 4% B-Sym.; 51% IA, 45% IIA; 1% E-Befall; 76% NS/LP.
Rom	Anselmo 1992	37	PS IIA mit Med.	STNI	97	73 (RFS)	j		100	5		Nur PS IIA-Patienten mit Med.-Befall; Altersmedian 29; 32% männlich; 68% NS/LP; 46% > 3 Regionen; Pat. mit zusätzlich Chemo hatten ein besseres RFS (p< 0,05, s. u.).
SBH	Ganesan 1992	88	(P)S II	M	85	55 (RFS)	j		ca. 50	15		
Rom/Florenz	Biti 1992	45	PS I-IIA	EF	100	70 (RFS)	j		93	9	8	Überleben in der MOPP-Gruppe (siehe unten) deutlich schlechter, da wesentlich schlechteres FF2R; 92% der Patienten mit Rez. in der RT-Gruppe erzielten eine 2. CR gegenüber nur 50% in der MOPP-Gruppe.
Mailand	Bonfante 1992	116	PS IA/B+IIA (günstig)	(S)TNI	98	71 (FFP)	j		84	10		"Günstig“: NS/LP, Fehlen von B-Sym., E-Befall und Hilusbefall; allerdings 7% Pat. mit mehr als 3 LK-Regionen und 11% mit Bulk; signif. Differenz des FFP zwischen PS I (85%) und PS II (59%); siehe zu "ungünstig" CMT.
DHSG HD4	Diehl 1994	257	PS I/II (limitiert)	EF	98	86 (CCR)	n		98		2,5	PS I/II ohne die Risikofaktoren großer Med.-Tumor, E-Befall, massiver Milzbefall, BSG ≥ 50 für A bzw. ≥ 30 für B-Sym., ≥ 3 LK-Areale.
Wisconsin	Rock 1994	153	(P)S I-II	M/Y + PA		75 (DFS) 72 (DFS 68 (DFS)	n		89 79 68	5 10 15	9	35% CS I, 59% CS II, 6% CS III, 8% B-Sym., Altersmedian 28; 78% NS/LP; keine relevanten Unterschiede für DFS und OS bei lap. (n=65) und no-lap-Patienten (n=88).
Pavia	Brusamolino 1994	88	(P)S IA-IIA günstig	M	94	62 (RFS)	n		84	10		"Günstig“ bedeutet: Stad. I und/oder günstige Histo (NS/LP) ohne Bulk, E-Befall oder Hilus-Befall; Altersmedian 33; 50% männlich.
Manchester	Crowther 1995	ca. 50	CS IA-IIA	"limited" RT	?	73 (PFS)	j			3		Keine B-Sym.; kein Med.-Bulk; Altersmedian 38; deutlich im randomisierten Vergleich CMT unterlegen.

Tabelle 48: Behandlung fortgeschrittener Stadien mit Strahlentherapie

Gruppe	Autor	n	Stadium	Therapie	CR %	OC %		FF2R %	S %	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
Harvard	Hellmann 1982	45	PS IIIA	TNI		40 (RFS)	j		67	8		Überleben für PS III_1A (80%) deutlich besser als für PS III_2A (43%); RFS 53% versus 14%.
SBH	Lister 1983	21	PS IIIA	TNI	95	60 (FFR)	j		86	10	5,5	Altersmedian 29; 48% männlich; 90% NS/LP; 43% PS $IIIA_2$.
Stanford	Horning 1984	35 23	PS IIIA PS IIIB	TNI "		70 (FFP) 8 (FFP)	j j	78 41	68 28	15 15		
BNLI	Haybittle 1985	47	PS IIIA	TNI		ca. 35 (RFS)	j		ca. 70	12		Randomisierter Vergleich mit Chemo (MOPP); Chemo war überlegen; hohe Rezidivraten veranlaßten zu frühzeitiger zusätzlicher Behandlung mit Chemo außer in PS IIIA ohne Milzbeteiligung.
BNLI	Haybittle 1985	32	PS IIIB	"		ca. 30 (RFS)	j		ca. 50	12		"

Fortsetzung

Gruppe	Autor	n	Stadium	Therapie	CR %	OC %	FF2R %	S %	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
EORTC H5F	Carde 1988	20	PS III	TNI	90	53 (RFS)	j	95	6		
RMH	Brada 1989	73	PS III	(S)TNI		33 (DFS)	j	65	10	9	Alter ≥ 40: 29%; 68% männlich; 64% NS/LP; 19% B-Sym.
Chicago	Farah 1989	41	PS IIIA	EF/TNI		59 (FFR)	j		15	10	Pat. in III_1A zeigten ein deutlich besseres RFS als in III_2A (73% versus 42%).
		5	PS IIIB			20 (FFR)	j		15	10	
JCRT	Marcus 1994	27	PS IIIA	MPA		39 (FFR	j	78	10		MPA: 37% männlich; Altersmedian: 21; NS/LP: 81%; Med.-Bulk: 4%.
		34		TNI		55 (FFR)	j	70	10		TNI: 65% männlich; Altersmedian: 22,5; NS/LP: 65%; Med.-Bulk: 3%.

Tabelle 49: Behandlung früher Stadien mit Chemotherapie (± IF-Strahlentherapie)

Gruppe	Autor	n	Stadium	Therapie	CR %	OC %	j/n	S %	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
ACC	Hagemeister 1982	41	PS I-II	6MOPP +IF		90 (DFS)	n	98	5		27% B-Sym.; 66% PS II; Überleben bei Pat. ohne Med.-Befall besser als mit.
Finsen	Nissen 1982	133	PS I-II	6MOPP +M	100	97 (RFS)	j	87	8	5	14% B-Sym.; 22% > 40 J.; 77% NS/LP; 62% männlich.
FB+GPMC	Zittoun 1985	42	CS IA	3-6MOPP +IF	97-98	91 (DFS)	j		6		"Ungünstige“ Pat. (> 40 J oder MC/LD oder E-Befall oder B-Sym.) erhielten 6 MOPP, die anderen 3 MOPP; Resultat: keine signif. Unterschiede zwischen IF und EF, wenn kombiniert mit Chemo (siehe unten).
FB+GPMC	Zittoun 1985	71	CS IIA	3-6MOPP +IF	97-98	87 (DFS)	j		6		
MSKCC	Koziner 86	104	(P)S I-II	3MOPP +IF	96	92 (DFS)	j	93	8	8	7% E-Befall; 6% B-Sym; 92% NS/LP.
GATLA	Pavlovsky 88	135	CS I-II	IF+6CVPP	93	71 (DFS)	j	89	7		
GATLA	"	91	davon: günstig	"	97	70 (DFS)	j	91	7		
GATLA	"	44	davon: ungünstig	"	86	75 (DFS)	j	84	7		
GATLA	Pavlovsky 1988	142	CS I-II	6CVPP	85	62 (DFS)	j	82	7		50% < 15 Jahre; 33% CS I; 27% B-Sym; 44% NS/LP; 7% Bulk-Med; 26% Bulk-LK; 23% > 3 LK-Areale.
GATLA	„	82	davon: günstig	"	88	77 (DFS)	j	92	7		
GATLA	„	60	davon: ungünstig	"	82	34 (DFS)	j	66	7		"Ungünstig“: > 45 J. oder mehr als 2 LK-Areale oder Bulk.
FB+GPMC	Hoerni 1991	100	CS I+II+IIIA	3-6EBVP +IF	98	91 (RFS)	j	99	2,5	2,5	Keine Patienten mit sehr guter Prognose in limitierten Stadien; 37% CS I, 51% CS II, 12% CS III; 25 % mit BSG > 50 mmHg; 14% mit B-Sym.; 53% NS-Histo, 43% gemischte Histo; Pat. mit einem ungünstigen prognostischen Faktor (Alter > 40, MC, CS II ohne Medistinalbefall, CS IIIA, E-Befall, BSG > 50 mmHg) erhielten 6 Zyklen.

Fortsetzung

Gruppe	**Autor**	**n**	**Stadium**	**Therapie**	**CR %**	**OC %**	**j/n**	**S %**	**Jahre**	**Mittel/ Median**	**Kommentar**
Stanford	Horning 1991	36	PS I+IIA/B+IIIA (günstig)	IF+6VBM	100	97 (FFP)	j	100	5	5	"Günstig“: kein Bulk, max. 1 E-Befall, < 5 Milz-Knoten; FFP besser als bei alleiniger RT.
Manchester	Anderson 1991	59	PS I-II	M +6MVPP	98	91 (RFS)	j	86	10		Alter: 16-63; 42% mit Bulk; 75% günstige Histo; 42% > 2 LK-Reg.; 19% B-Sym.
NCI	Longo 1991	44	PS I-II	6-8MOPP	96	82 (DFS)	j	90	10	7,5	27% B-Sym.; 9% E-Befall; 64% PS IIA; keine massiven Med.-Tu.
Metaanalyse	Cimino 1990	95	(P)S I-II	MOPP	77	73-93 (DFS)	n	88-93	8-10		Aus der Metaanalyse mit 256 Patienten wurden nur die Erwachsenen und nur die nicht anderweitig in diese Tabelle eingehenden Patienten berücksichtigt. CR bei Erwachsenen deutlich niedriger als bei Kindern.
Rom/ Florenz	Biti 1992	44	PS I-IIA	6MOPP	91	71 (RFS)	j	56	9	8	Siehe oben zu RT; geringe Überlebensrate vor allem wegen schlechterem FF2R (50% versus 90%).
Pavia	Brusamolino 1994	76	(P)S IA/IIA ungünstig	M+6Chem o	99	88 (RFS)	j	81	10		"Ungünstig“ bedeutet: Stad. II und/oder ungünstige Histo oder Bulk oder E-Befall oder Hilus-Befall; 18% Bulk; 41% BSG > 25 mmHg; 83% PS II; 57% männlich; Altersmedian 27.
BNLI	Bates 1994	30	CS IA/IIA (intermediär)	6VBM+IF	90	80 (RFS)	j	97		2,5	"Intermediär“ bedeutet, daß sie nicht der guten Prognosegruppe (NS/LP-Histo und BSG < 10 oder CS I oberhalb der Schilddrüse) und nicht der schlechten Prognosegruppe (MC/LD-Histo, erhöhte BSG, Bulk etc.) zuzuordnen waren; 57% männlich; 13% CS IA, 87% CS IIA; Altersmedian 29.
EORTC H7F	Noordijk 1994	124	CS I/II günstig	6EBVP+IF	90	79 (FFS)	j	100	3		"Sehr günstig“ bedeutet CS IA, weiblich, < 40 J., günstige Histo, kein Bulk. "Ungünstig“ bedeutet > 50 J. oder > 3 LK-Regionen oder erhöhte BSG oder B-Sym. oder Bulk. Alle anderen würden als "günstig“ eingestuft.
EORTC H7U	Noordijk 1994	160	CS I/II ungünstig	6MOPP/ ABV+IF	85	88 (FFS)	j	92	3		"Ungünstig“ bedeutet > 50 J. oder > 3 LK-Regionen oder erhöhte BSG oder B-Sym. oder Bulk.
EORTC H7U	Noordijk 1994	156	CS I-II ungünstig	6EBVP+IF	82	72 (FFS)	j	92	3		"
Norwegen	Foss Abrahamsen 1995	313	CS I-II	50% IF 50 % IF+ 4Chemo	ca. 94	ca. 88 (RFS)	j		5		50% erhielten nur IF-RT, 50% zusätzlich 4 Zyklen Chemotherapie vor der Strahlentherapie.
Malaga	Rueda 1995	23	CS I-II	6ABVD	91	87 (RFS)	j	95		27 Mon.	Alter: 16-72; Median: 27 J.; 56% günstige, 44% ungünstige Histo; 35% B-Sym.; 7% CS I, 93% CS II; 4 Patienten mit Med.-Tumor, die zusätzlich RT erhielten.

Tabelle 50: Behandlung fortgeschrittener Stadien mit Chemotherapie (± IF-Strahlentherapie)

Gruppe	Autor	n	Stadium	Therapie	CR %	OC %	j/n	S	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
SBH	Sutcliffe 1978	91	PS III-IV	6MVPP	75	73 (DFS)	j	75	5		46% Unbehandelte und 54% nach RT-Rez.; Unbehand. erzielten CR von 76% versus 90% bei RT-Rez.; 5-J.-Überlebensraten 65% versus 86%; 62% NS/LP; 62% < 40 J.
SBH	Lister 1983	32	PS IIIA	6MOPP	88	96 (FFR)	j	91	10	5,5	
MSKCC	Straus 1984	34	PS II-IV	9CAD/MOPP/ ABV + IF	82	83 (DFS)	n	94	2		Altersmedian 29; 82% NS/LP; 38% männlich; 14 IIB , 1 IIIA, 11 IIIB, 8 IVA/B; 41% E-Befall.
MSKCC	Straus 1984	37	"	9MOPP/ABVD +IF	78	73 (DFS)	n	86	2		Altersmedian: 30; 68% NS/LP; 62% männlich; 1 IIAE, 11 IIB, 16 IIIB, 9 IVA/B; 35% E-Befall.
Mailand	Bonadonna 1986	43	(P)S IV	12MOPP	74	45 (RFS)	j	64	8		
		45	"	6MOPP/ABVD	89	73 (RFS)	j	84	8		
NCI	Longo 1986	198	PS II-IV	MOPP	81	66 (DFS)	j	51	15	14	16% mit Rez. nach RT; 95% PS III-IV; 38% NS/LP; 66% männlich; 89% B-Sym.; Altersmedian 32 J.; 100% der Pat. ohne B-Sym. erzielten CR.
BNLI	Haybittle 1985	40	PS IIIA	6-9MOPP		ca. 30 (RFS)	n	ca. 73	12		
BNLI	Haybittle 1985	46	PS IIIB	"		ca. 47 (RFS)	n	ca. 62	12		
EORTC H5F	Carde 1988	19	PS III	M+6MOPP	89	100 (RFS)	j	88	6		
EORTC H6U	Carde 1993	134	CS I/IIB	3MOPP/ M-RT/3MOPP	96	76 (FFP)	j	85	6		"Ungünstige Gruppe"; Altersmittel: 30; 48% männlich; 57% > 3 LK-Reg.; 7% LK-Bulk; 36% Med.-Bulk; 81% Med.; 8% E-Befall; 86% LP/NS.
EORTC H6U	Carde 1993	128	CS I/IIB	3ABVD/ M-RT/3ABVD	98	88 (FFP)	j	91	6		"Ungünstige Gruppe" Altersmittel: 32; 51% männlich; 61% > 3 LK-Reg.; 5% LK-Bulk; 36% Med.-Bulk; 87% Med.; 9% E-Befall; 82% LP/NS.
NLSG	Vose 1988	65	PS II-IV	6ChlVPP	76	74 (CCR)	j	94	4	2	22 Pat. im Stad. II mit Bulk; sonst PS III (n=35) bzw. IV (n=19); 35% B-Sym.; 71% NS/LP; Altersmedian: 33; 61% männlich.
Modena/ Pavia	Silingardi 1989	68	(P)S II-IV	6MOPP-ähnlich	51	48 (FFS)	j	47	10		
DHSG HD3	Löffler 1989	137	(P)S IIIB-IV	3-4MOPP/ABVD (+IF)	63	56 (FFTF)	j	84	3		
RMH	Brada 1989	51	PS III	6MOPP bzw. MVPP bzw. ChlVPP		42 (DFS)	j	47	10	9	31% ≥ 40 J.; 78% männlich; 61% NS/LP; 28% PS III_2; 67% B-Sym.; 12% Bulk.
RMH	Selby 1990	229	PS I-IV	6ChlVPP	85	71 (RFS)	j	65	10		13 PS I, 71 PS II, 83 PS III, 62 PS IV; 48% B-Sym.; 29% Alter > 40; 65% NS/LP; 25% Med.-Bulk; 54% LK-Bulk: Ergebnisse den Pat. vergleichbar, die RT-Rez, aufwiesen (siehe unten Salvage).
DUMC	Brizel 1990	87	IIB-IV	Chemo	87 CR/PR	56 (FFR)	j	50	10	5	Angegeben ist nur die CR/PR-Rate des Gesamtkollektivs nach Chemo (vor allem MOPP und BCVPP); danach wurden die Pat. in Remission (n=154) randomisiert, in solche, die keine weitere Therapie und solche, die IF erhielten; FFR-Raten gelten für dieses Kollektiv: nur Chemo: 56% B-Sym; 60% < 40 J.; 18% RT-Rez.; 8% PS IIB, 47% PS III, 27% PS IV; CMT: 75% B-Sym.; 87% < 40 J.; 4% RT-Rez.; 30% PS IIB, 41% PS III, 25% PS IV.
ECOG	Glick 1990	ca. 100	PS III-IV	BCVPP	73	56 (RFS)	n	68	6	5,8	MOPP/ABVD ist BCVPP signifikant überlegen für CR und OS.

Fortsetzung

Gruppe	Autor	n	Stadium	Therapie	CR %	OC %	j/n	S	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
ECOG	Glick 1990	"	"	MOPP/ABVD	80	61 (RFS)	n	75	6	5,8	
ECOG	Glick 1990	ca. 100	PS III-IV	BCVPP +IF	67	61 (RFS)	j	63	6	5,8	
DUMC	Brizel 1990	67	IIB-IV	Chemo +IF	87 CR/PR	87 (FFR)	j	80	10	5	Angegeben ist nur die CR/PR-Rate des Gesamtkollektivs nach Chemo (vor allem MOPP und BCVPP); danach wurden die Pat. in Remission (n=154) randomisiert, in solche, die keine weitere Therapie und solche, die IF erhielten; FFR-Raten gelten für dieses Kollektiv. Nur Chemo: 56% B-Sym; 60% < 40 J.; 18% RT-Rez.; 8% PS IIB, 47% PS III, 27% PS IV; CMT: 75% B-Sym.; 87% < 40 J.; 4% RT-Rez.; 30% PS IIB, 41% PS III, 25% PS IV.
MSKCC	Yahalom 1991	125	IIB-IV	MOPP/ABVD/ (CAD)+IF	83	89 (RFS)	j	94	10		In die Randomisation (s. o. nur Chemo) wurden nur Pat. mit CR aufgenommen. 66% IIB, 22% III, 12% IV; 93% B-Sym.; LK-Reg. > 5: 20%; 80% NS/LP; 8% Alter > 45.
MSKCC	Yahalom 1991	97	IIB-IV	MOPP/ABVD/ (CAD)	83	68 (RFS)	j	71	10		Bei Berechnung der RFS-Rate wurden nur Pat. mit CR berücksichtigt. Pat. erhielten zum Teil IF, allerdings nicht auf alle befallenen Regionen. Sie wurden verglichen mit Pat., die IF auf alle befallenen Regionen erhielten (s. u.). Die verglichenen Kollektive sind allerdings sehr inhomogen, was etwa die Stadienverteilung angeht, aber auch das Lebensalter. 10% IIB, 65% III, 25% IV, 88% B-Sym.; Reg. > 5: 53%; 66% NS/LP; 22% Alter > 45.
EORTC	Burgers 1991	96 96	III-IV "	8MOPP (+IF) 4MOPP/ABVD (+IF)	68 73	43 (FFP) 60 (FFP)	j j	57 65	6 6		MOPP: 50% CS III, 50% CS IV; 20% Med.-Bulk; 14% KM-Befall; 16% Lungenbefall. MOPP/ABVD: 49% CS III; 18% Med.-Bulk; 13% KM-Befall; 20% Lungenbefall. IF-RT wurde bei fehlender CR nach 4 Zyklen Chemo oder LK > 5 cm gegeben; CR nach Chemo 57% (8MOPP) bzw. 59% (4MOPP/ABVD).
NCI	Longo 1991b	66 59	IIIA-IVB "	MOPP MOPP/CABS	91 92	65 (DFS) 72 (DFS)	j j	68 54	12 12		MOPP: 67% B-Sym.; Altersmedian 26 J.; 70% NS/LP; 24% IIIA, 39% IIIB, 9% IVA, 28% IVB. MOPP/CAPS: 63% B-Sym.; Altersmedian 31 J.; 68% NS/LP; 26% IIIA, 42% IIIB, 12% IVA, 20% IVB. 4 Patienten der MOPP/CAPS-Gruppe entwickelten eine ALL, keiner aus der MOPP-Gruppe.
NLSG	Vose 1991	100	PS I-IV	6ChlVPP (+IF)	88	76 (FFS)	n		3	2,5	13 Pat. nach RT-Rez, die anderen IA-IVB.; 71 erhielten zusätzlich RT; Altersmedian: 28 J; 25 E-Befall; 16 Bulk ≥ 10 cm; FFS (3 Jahre) ohne B-Sym. 87%, mit B-Sym. 59%, mit Knochenmarksbefall (n=12) 34%, ohne KM-Befall 82%.
Mailand	Viviani 1991/ Viviani 1995	211 204	PS IB, IIA(Bulk),III+IV	6MOPP/ABVD MOPP/ABVD-Hybrid	91 83	69 (FFP) 71 (FFP)	j j	74 75	10 10		
Intergroup	Glick 1991	ca. 370	PS III-IV bzw. RT-Rez.	8MOPP/ABV-Hybrid	81	80 (FFS)	j	90	2,5	2	6 tox. Tode; progn. Faktoren für FFS waren Performance Status und B-Sym.
Intergroup	Glick 1991	ca. 370	"	6-8MOPP + 3ABVD	76	67 (FFS)	j	85	2,5	2	2 tox. Tode.
BNLI	Hancock 1992	295 299	IB/IIB/III/IV	LOPP (+IF) LOPP/EAVP (+IF)	65 75	32 (DFS) 47 (DFS)	j j	66 75	5 5		LOPP: 3% IB, 23 % IIB, 21% IIIA, 23% IIIB, 30% IV; Altersmedian 31; 59% männlich; 73% B-Sym, 42% NS/LP; 48% BSG > 60 mmHg. LOPP/EAVP: 3% IB, 20 % IIB, 22% IIIA, 24% IIIB, 31% IV; Altersmedian 32; 60% männlich; 69% B-Sym; 39% NS/LP; 45% BSG > 60 mmHg.

Fortsetzung

Gruppe	Autor	n	Stadium	Therapie	CR %	OC %	j/n	S	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
CALGB	Canellos 1992	123	PS III-IV	6-8MOPP	67	50 (FFS)	j	66	5		
		115	"	6-8ABVD	82	61 (FFS)	j	73	5		
		123	"	6MOPP/ABVD	83	65 (FFS)	j	75	5		
NCIC	Connors 1992	146	PS IIIB-IV bzw. RT-Rez.	mind. 8 Zyklen MOPP/ABV-Hybrid	85	75 (PFS)	n	84	4		25% ≥ 40 J.; 11% Med-Bulk; 71% B-Sym.; 3 tox. Todesfälle.
NCIC	Connors 1992	141	"	mind. 8 Zyklen MOPP/ABVD	82	70 (PFS)	n	84	4		28% ≥ 40 J.; 12% Med.-Bulk; 74% B-Sym.; 1 tox. Todesfall.
Italien	Gobbi 1993	80	IIB-IV	6MOPP/EBV/CAD-Hybrid	93	94 (RFS)	j	95	3		Regime mit 1,54 Dosis-Intensivierung, zum Teil mit RT (n=22); Altersmittel 38; 59% männlich; 70% B-Sym.; 17,5% Med.-Bulk; 19 IIB, 15 III2A, 24 IIIB, 22 IV; 33% NS/LP; 5% Knochmarksbeteiligung.
CLG	Cullen 1994	216	IIB-IV	3ChlVPP/PABIOE (+IF)	85	68 (FFS)	j	78	5	5,5	6% I, 34% II, 34% III; 24% IV, 2% unstaged; 65% B-Sym.; 67% > 40 J.; 14% Med.-Bulk; 68% NS/LP; IF auf Bulk (> 10 cm).
SWOG	Fabian 1994	143	III-IV	6MOP-BAP	61	68 (RFS)	n	79	5		RFS-Rate: nur Patienten, die ein CR nach Chemo aufwiesen und dann entweder IF erhielten oder nicht weiterbehandelt wurden. 58% NS; 64% B-Sym.; 11% > 60 J.; 11% KM-Befall; 36% Bulk.
SWOG	Fabian 1994	135	III-IV	6MOP-BAP+IF	61	79 (RFS)	n		5		RFS-Rate: nur Patienten, die ein CR nach Chemo aufwiesen und dann entweder IF erhielten oder nicht weiterbehandelt wurden. 64% NS; 61% B-Sym.; 10% > 60 J.; 15% KM-Befall; 40% Bulk.
EORTC	Somers 1994	96	III-IV	8MOPP (+IF)	68	61 (RFS)	j	57	6		MOPP: 68% männlich; 28% ≥ 40 J.; 67% NS/LP; 81% B-Sym.; 50% CS III, 50% CS IV, 20% Med.-Bulk; 14% KM-Befall; 16% Lungenbefall.
		96	"	4MOPP/ABVD (+IF)	73	69 (RFS)	j	65	6		MOPP/ABVD: 60% männlich; 30% ≥ 40 J.; 64% LP/NS; 78% B-Sym.; 49% CS III; 18% Med-Bulk; 13% KM-Befall; 20% Lungenbefall. IF-RT wurde bei fehlender CR nach 4 Zyklen Chemo oder LK > 5 cm gegeben; CR nach Chemo 57% (8MOPP) bzw. 59% (4MOPP/ABVD).
Pavia	Brusamolino 1994b	138	IIB-IV/ IIA/IIIA+Bulk	4MOPP/ABVD	77	83 (RFS)	j	67	5		31% IIA-IIIA mit Bulk; 31% IIB, 16% IIIB, 22% IV; 12% Alter > 45; 68% NS/LP; 40% > 3 Regionen; 66% B-Sym.
DUMC	Brizel 1994	26	CS IIIB-IV, RT-Rez., Bulk,	6EVA (+IF)	54	44 (FFS)	n	86	2		Nur CR-Patienten erhielten low-dose-IF.
Norwegen	Holte 1995	50	?	6-8ChlVPP	80	68 (RFS)	j		5		
		50		ChlVPP/ABOD	80	64 (RFS)	j		5		
Stanford	Bartlett 1995	65	II Bulk III/IV	Stanford V +IF		87 (FFS)	j	96	3	2	Altersmedian: 28; 65% männlich; 32% SII Bulk, 31% SIII, 45% SIV; 45% B-Sym.; 92% NS/LP; 71% Bulk; RT auf Bulk, in 25 Fällen auch auf röntgenol. persist. Veränderungen.
DHSG HD6	Diehl 1995	545	IIIB-IV	4COPP/ABVD	78	79 (FFTF)	j		5		
				4COPP/ABV/ IMEP							
DHSG	Rüffer 1995	29	IIB-IV	8BEACOPP (+IF)	97	92 (FFTF)	j			30 Mon.	Altersmedian: 28; 69% männlich; 14% IIB, 17% IIIA, 38% IIIB, 10% IVA, 20% IVB; 69% NS/LP, 28% MC; 47% E-Befall; 72% B-Sym.; 70% Bulk.

Tabelle 51: Behandlung früher Stadien mit Kombinationsbehandlung ((S)TNI plus Chemo)

Gruppe	Autor	n	Stadium	Therapie	CR %	OC %	j/n	S %	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
Paris	Andrieu 1980	92	CS IA	3MOPP+M	100	89 (RFS)	j	97	7	3	Altersmedian: 28; 62% männlich; 75% NS/LP. In der CS II-Gruppe 5% mit E-Befall.
Paris	Andrieu 1980	74	CS II_2A	"	100	91 (RFS)	j	89	7	3	
Stanford	Hoppe 1982	121	PS I-II	STNI/TNI +6MOP(P)		84 (FFR)	j	84	10	6	31% B-Sym.; 15% > 40 J; 82% PS II; 26% E-Befall; 22% Med.-Bulk; 38% > 3 LK-Reg.
Stanford	Hellmann 1982	30	PS IIB	RT+MOPP		86 (RFS)	j	86	8		
Paris	Ferme 1984	17	CS IIA	6MOPP+M	88	94 (RFS)	j	88	4		In der 6MOPP-Gruppe 68% B-Sym.; 22% mit NS/LP; Altersmedian 27.
Paris	Ferme 1984	10	"	3MOPP+M	88	100 (RFS)	j	100	4		In der 3MOPP-Gruppe 66% B-Sym.; 28% mit NS/LP; Altersmedian 29.
Paris	Ferme 1984	34	CS IB-IIB	6MOPP+M	97	91 (RFS)	j	94	4		
Paris	Ferme 1984	27	"	3MOPP+M	96	85 (RFS)	j	89	4		
FB+GPMC	Zittoun 1985	40	"	3-6MOPP+EF	97-98	95 (DFS)	j		6		"Ungünstige“ Pat. (> 40 J oder MC/LD oder E-Befall oder B-Sym.) erhielten 6 MOPP, die anderen 3 MOPP; Resultat: keine signif. Unterschiede zwischen IF und EF, wenn kombiniert mit Chemo
FB+GPMC	Zittoun 1985	79	"	3-6MOPP+EF	97-98	87 (DFS)	j		6		
Stanford R1, K1	Rosenberg 1985	39	PS IA+IIA	RT+6MOPP		85 (FFP)		80	13		in den Studien R1, K1 wurde die Strahlentherapie in Abhängigkeit von der Zuordnung zu "günstig“ bzw. "ungünstig“ variiert (siehe oben RT). "günstig“ wurde def. als günstige Histo, ohne Befall der li. Halsseite, li. Axilla oder paraaortal; alle anderen wurden als ungünstig definiert.
Stanford H2	Rosenberg 1985	35	PS IB+IIB	TNI+6MOPP		76 (FFP)	j	78	15		
Stanford/ JCRT	Crnkovich 1987	77	PS IB+IIB	TNI+Chemo		84 (RFS)	n	86	7	7	5% PS IB, 95% PS IIB; 27 % E-Befall; 43% Bulk; Pat. mit Bulk hatten eine deutlich höhere FFR-Rate nach CMT als nach RT (79% versus 58%; siehe oben).
EORTC H2	Tubiana 1989/ Cosset 1992	98	CS I-II	STNI+Chemo		85 (DFS)	j	75	12		
EORTC H5U	Tubiana 1989/ Cosset 1992	144	PS I-II ungünstig	RT+6MOPP		79 (DFS)	j	88	9		"Günstig“: < 40 J. + Med.-Befall + günstige Histo + niedrige BSG (vgl. Somers 1989); die übrigen: "ungünstig".
EORTC H6U	Tubiana 1989/ Cosset 1992	139	CS I-II ungünstig	RT+6MOPP		79 (DFS)	j	88	5		"Günstig“: < 40 J. und 1-2 LK-Reg. und A / BSG < 50 mmHG bzw. B / ESR < 30 mmHg; die anderen sind ungünstig.
EORTC H6U	Tubiana 1989/ Cosset 1992	126	CS I-II ungünstig	RT+6ABVD		89 (DFS)	j	89	5		
DHSG HD1	Löffler 1989	89	(P)S I-IIIA (+MT, E, S)	EF+ 2COPP/ABVD	83	80 (FFTF)	j	92	3		
FB+GPMC	Eghbali 1990	94	CS I+II+IIIA	3-6ABVD+ IF/EF	99	83 (RFS)	j	89	6	5	Recht heterogenes Kollektiv (3 prognostische Gruppen nach Alter, B-Sym., E-Befall, Histo und Stad IIIA); 35% erhielten 6 Zyklen ABVD, die anderen 1-5.
Rom	Anselmo 1992	36	PS IIA mit Med	STNI+1ABVD	100	88 (RFS)	j	94	5		Nur PS IIA-Patienten mit Med.-Befall; Altersmedian 26; 80% NS/LP; 31% > 3 Regionen.
ACC	Hagemeister 1992	69	PS IA-IIB	EF + 3NOVP	97%	90 (FFP)	n	100		1,5	58% hatten Bulk, B-Sym. oder Hilus-Befall; 52% Med.-Bulk (≥ 7,5 cm); 17% periph. Bulk (≥ 10 cm); 12% E-Befall; 17% B-Sym.

Fortsetzung

Gruppe	Autor	n	Stadium	Therapie	CR %	OC %	j/n	S %	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
MSKCC	Straus 1992	61	CS IA-IIA	M+4MOPP	98	89 (FFP)	j	91	5	5,5	16% CS IA, 80% CS IIA; Altersmedian: 27; 59% NS/LP; 3% E-Befall.
MSKCC	Straus 1992	59	"	M+4TBV	93	81 (FFP)	j	91	5	5,5	8% CS IA, 86 CS IIA; Altersmedian: 27; 69% NS/LP; 5% E-Befall.
Paris	Ferme 1992	91	CS IA-IIA	RT+3MOP/	100	85 (RFS)	j	90	10	7	
Paris	Ferme 1992	43	CS IB-IIB	RT+4Chemo	95,5	80 (RFS)	j	80	10	7	
Mailand	Bonfante 1992	85	PS IA/B+IIA (ungünstig	(S)TNI+6MOPP	95	83 (FFP)	j	74	10		"Ungünstig“: MC/LD oder B-Sym. oder E-Befall oder Hilusbefall; 18% Pat. mit mehr als 3 LK-Regionen und 28% mit Bulk; keine signif. Differenz des FFP zwischen PS I und PS II (siehe oben RT).
Mailand	Bonfante 1992	43	CS IB-IIB	RT+4Chemo	95,5	80 (FFP)	j	80	7		
Manchester	Crowther 1995	ca. 50	CS IA-IIA	1 VAPEC-B +RT	?	91 (PFS)	j		3		Keine B-Sym.; kein Med.-Bulk; Altersmedian 38; deutlich im randomisierten Vergleich alleiniger RT überlegen.
DHSG HD5	Diehl 1995	915	PS I-IIIA ungünstig	2COPP/ ABVD+EF 2COPP/ ABV/IMEP +EF	93	87 (FFTF)	n		5		Patienten in IIIA und IA-IIB mit mindestens einem der Risikofaktoren: großer Mediastinalbefall, E-Befall, massiver Milzbefall, hohe BSG, ≥ 3 LK-Areale.
Paris	André 1995	210	CS I/II/IIIA	3ABVD+STNI	99	87 (CCR)	j	93		5	24% CS I, 61% CS II, 15% CS IIIA; 26% B-Sym.; 20% Med.-Bulk; 19% > 7 cm Bulk; 15% der Patienten erhielten nur STNI.

Tabelle 52: Behandlung fortgeschrittener Stadien mit Kombinationsbehandlung ((S)TNI plus Chemo)

Gruppe	Autor	n	Stadium	Therapie	CR %	OC %	j/n	S %	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
Paris	Ferme 1984	17	CS III	6MOPP+M	94	94 (RFS)	j	83	4		
Paris	Ferme 1984	16	"	3MOPP+EF	94		n				
Stanford H3-5	Rosenberg 1985	24	PS IIIA	TNI+6MOPP			n	92	15		
Stanford H3-H5	Rosenberg 1985	23	PS IIIB	TNI+6MOPP			n	52	15		
RMH	Brada 1989	91	PS III	(S)TNI + 6MOPP bzw. MVPP bzw. ChlVPP		64 (DFS)	j	74	10	9	Alter ≥ 40: 16%; 74% männlich; 63% NS/LP; 45% B-Sym.
ACC	Fuller 1989	119 78	PS IIIA PS IIIB	2MOPP+(S)TNI		84 (FFP) 64 (FFP)	j j	58 51	10 10		26% ≥ 40 J.; 40% B-Sym.; Patienten mit ungünstiger Präsentation (Bulk > 7,5 cm, Hilus-Befall, Lungenbefall) erhielten low-dose-RT der Lunge. Die tumorspez. Überlebensrate lag bei 87% bzw. 72% (IIIA versus IIIB). 4 Todesfälle wegen akuter Toxizität der Behandlung.
ACC	Hagemeister 1991	119	PS IIIA	(S)TNI+2MOPP	91	87 (FTM)	j	66	10		
ACC	Hagemeister 1991	78	PS IIIB	"	89	72 (FTM)	j	57	10		

Fortsetzung

Gruppe	Autor	n	Stadium	Therapie	CR %	OC %	j/n	S %	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
Stanford	Horning 1992	159	PS II (bulk)	RT+6PAVe			n	93	15	7	
			IIIA					78			
			IIIB					70			
Paris	Ferme 1993	32	PS IIIB-IV	(S)TNI +4MOPP	84	60 (DFS)	j	67	7	6	MOPP: 72% männlich; 31% ≥ 40 J.; 50% NS/LP; 41% PS IV; 53% E-Befall.
		38		(S)TNI + 2MOPP/ABVD	84	75 (DFS)	j	64	7		ABVD/MOPP: 82% männlich; 32% ≥ 40 J.; 45% NS/LP; 58% PS IV; 63% E-Befall.
JCRT	Marcus 1994	32	PS III_1A	6MOPP+M/PA		94 (FFR)	j	89	10	6,7	69% Männer; Altersmedian: 26,5; NS/LP: 69%; Med.-Bulk: 16%; signifikant besser als TNI. (p=0,006)

Tabelle 53: Salvagetherapie nach Strahlentherapierezidiv mit Chemotherapie

Gruppe	Autor	n	Therapie	CR %	OC %	j/n	S %	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
IDHD	Specht 1994	681	verschieden				75	5	7,6	Das Patientenkollektiv besteht aus 681 rezidivierten, initial mit Strahlentherapie behandelten PS I/II -Patienten der IDHD. Von 2366 Patienten waren 681 rezidiviert.
							70	10		
CALGB	Vinciguerra 1986	113	CVPP/ABOS	75	49 (FFS)	j	60	5	4	38% ≥ 2 RT-Regime; 61% < 40 J.; 50% B-Sym.; 48% E-Befall; 67% NS/LP.
Mailand	Santoro 1986	59	6-12MOPP	75	54 (RFS)	j	44	7		MOPP: 68% < 40 J.; 58% männlich; 59% NS; 47% E-Befall; 42% B-Sym.; 22% Bulk.
		63	6-12ADM (± RT)	91	81 (RFS)	j	81	7		ADM: 68% < 40 J.; 57% männlich; 48% NS; 57% E-Befall; 40% B-Sym.; 19% Bulk.
PMCI	Olver 1988	133	MOPP		62 (RFS)	n	71	10		Zit. nach [Hoppe 1992].
RMH	Selby 1990	55	6ChlVPP	91	76 (RFS)	j	67	10		7 PS I, 8 PS II, 24 PS III, 16 PS IV, 24% B-Sym.; 25% > 40 J.
	Peschel 1991	63	Chemo ± RT		70 (FFP)	j	62	7		
Stanford	Hoppe 1992	109	MOPP (+RT in 43%)		57 (RFS)	n	57	10		Mittlere Dauer bis zum RT-Rez: 1,5 J.; 83% initial Stad. II; Restaging: 24% IA, 31% II/IIIA, 13% I/IIB, 32% IIIB/IV.
JCRT	Healey 1993	110	Chemo (± RT in 7%), RT in 3%	82	71 (RFS)	j	59	10		

Tabelle 54: Salvagetherapie nach Chemotherapierezidiv mit Strahlen- oder intensivierter Chemotherapie

Gruppe	Autor	n	Krankheitsstatus		Therapie	CR %	OC %	j/n	S %	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
			refrakt./ PR	rez.								
SBH	Sutcliffe 1978	42			6MVPP	40	16 (DFS)	n	33	5		
Mailand	Santoro 1982	54	32	22	3-10ABVD	59	38 (RFS)	j	32	5		Vorausgehende Therapie: MOPP (+ in 63% RT); alle Rezidive < 12 Monate; 22% ≥ 40 J. 50% E-Befall; 65% NS; 69% B-Sym.; CR-Rate bei alleinigem LK-Befall (74%) signif. höher als bei zusätzlichem E-Befall (44%), p = 0,03; signif. schlechter bei B-Sym. (p = 0,02).
DHSG	Pfreundschuh 1987	32	27	5	CEVD	44	ca. . 43 (RFS)	j		3		5 Pat. mit Rez. hatten CR < 12 Mon.; Vorbehandlung COPP/ABVD; Altersmedian 31; 56% männlich; 84% NS/LP.
RMH	Russel 1989	20	5	15	Melphalan	33	22 (CCR)	j				
DHSG HD3	Löffler 1989	51			Chemo	35		n				
CALGB	Schulman 1990	37	18	19	MOPLACE		28 (FFS)	n		1		Altersmedian 31; 71% männlich; 43% E-Befall; 65% B-Sym.; 56% NS/LP; alle Patienten mindestens 2 Chemo-Regime; 59% zusätzlich RT.
Mailand	Viviani 1990	49			Chemo (+TNI in 20)	84	57 (RFS)	j	65	5		
Manchester	Anderson 1991	23			Chemo (+/- RT)	83	68 (RFS)	j	52	10		
BC (Kanada)	Lohri 1991	71		71	diverse		37 (CCR)	j		5		Altersmedian 31; 69% männlich; 30% B-Sym.; 77% CR < 1 J.; diverse Chemo-Salvage-Therapien, darunter 16 HDC/ABMT; FF2R unabhängig von der Therapie, aber abhängig von Stadium (PS IV) bei Diagnose, B-Sym. beim Rez., Dauer des ersten CCR; Falls kein Faktor (n=22), dann FF2R 82%.
Mailand	Viviani 1991	44			Chemo ± RT	52		n		15 Mon		
		12			ABMT	75				21 Mon		
NCI	Longo 1992	94		94	Chemo	64	45 (RFS)	j	ca. 20	20		81% B-Sym.; 21% > 40 J.; 58% NS/LP; ca. 50% mit Rez. < 1 Jahr, 50% > 1 Jahr; geschätztes 20-J.-Überleben: 24 versus 11%; Wahrscheinlichkeit eines Rez. nach 5 Jahren: 4%.
NCI	Brada 1992	44			RT (+ Chemo in 19)	66	39 (FFP)		46	5	5	
							23 (FFP)	j		10	5	
Stanford	Hoppe 1992	109			MOPP (+RT in 43%)		57 (RFS)	n	57	10		
Stanford	Hoppe 1992	17			Chemo (± RT in 18%), RT in 6%	59	22 (RFS)	n	< 24	10		
BNLI	Linch 1993	20	10	10	Mini-Beam	15	10 (EFS)	j	55	3		Altersmedian: 32; 50% männlich; 55% Bulk; im Median zuvor 2 Chemotherapieregime; 4 Überlebende hatten später wegen eines Therapieversagens eine hochdosierte Chemo mit ABMT erhalten.

Fortsetzung

Gruppe	Autor	n	Krankheitsstatus		Therapie	CR %	OC %	j/n	S %	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
			refrakt./ PR	rez.								
JCRT	Uematsu 1993	14		lokale Rez.	M/(S)TNI		36 (FFR)	n	36	7		8 Erstrez., 6 Zweitrezidive; CMT ist alleiniger RT deutlich überlegen für FFR (p = 0,002) und Überleben (p = 0,03).
JCRT	Uematsu 1993	14		"	RT+MOPP bzw. ABVD		93 (FFR)	n	85	7		Sämtlich Erst-Rez.; Vorbehandlung überwiegend MOPP; Salvagetherapie überwiegend mit ABVD.
Stanford	Leigh 1993	28	9	19	EF (+Chemo in 43%)	93	40 (RFS)	j	63	5	4	Altersmedian 25; 66% männlich; 1% B-Sym.; 46% hilar/med. Befall; nur Patienten mit nodalen oder pulmonalen Chemo-Rez. bzw. Prog. wurden behandelt; Pat. mit initialem CR wiesen eine deutlich bessere Prognose auf.
UK	Fairey 1993	25	12	13	3-4 CAPE/ PALE	52	20 (CCR)	j	44	5	4,5	Alle Rez. mit CR < 1 Jahr; 20 % PS I, 12% PS II, 36% PS III, 32% PS IV; 60% B-Sym.; 4% KM-Befall; 36% E-Befall.
Toronto	Colwill 1995	44	11	33	Mini-Beam	32		n				52% männlich; Altersmedian: 32.; 77% NS/LP; 34% E-Befall; 36% B-Sym.; 4% Bulk; 23% nach ≥ 2 Rez.; weiter 52% PR.

Tabelle 55: Hochdosierte myeloablative Chemotherapie (± Strahlentherapie) und hämatopoetische Stammzelltransplantation

Gruppe	Autor	n	Krankheits-status		Regime	tox. Tod	CR %	OC %	j/n	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
			refrakt. / PR	Rezdiv								
NMC	Kessinger 1989	24			CBV		50	15 (EFS)	j	1,5		Patienteninformation spärlich, da überwiegend zusammen mit NHL dargestellt.
GB/Kanada	Russel 1989	20	5	15	Melphalan		33	20 (DFS)	n	3		10/15 mit CR < 12 Mon.
USA	Phillips 1989	26	5	21	Cyclophosphamid + TBI	11,5%	81	27 (PFS)	j		3,8	Altersmedian 30; 38% männlich; 58% NS/LP; 65% Bulk; 65% E-Befall; 73% zusätzlich IF; 30% CCR.
London	Gribben 1989	44	22	22	CBV	4,5%	50	43 (CCR)	j	4		Altersmedian 29; 64% männlich; 48% E-Befall; die meisten Patienten hatten zuvor 2 Therapiezyklen erhalten (MOPP, LOPP, ABVD etc.).
Minneapolis	Hurd 1990	33	20 (incl. CR< 12 Mon.)	13 mit CR ≥ 12 Mon.	.CVB		76	36 (DFS)	j	2		Durchschnittlich 3 vorausgehende Chemotherapiezyklen; 61% zusätzlich RT; Alter: 17-55 (einer 7); 53% männlich; 67% B-Sym.; 85% NS/LP.
Italien	Carella 1991	128	40	66	CBV	8%	53	21 (CCR)	j			22 erhielten ABMT in CR; Altersmedian 25; 67% männlich; 61% NS; 70% B-Sym.; 74% ≥ 2 Chemo-Regime.
Mailand	Viviani 1991	12			ABMT		75		n			
Paris	Brice 1991	26	11	15	CBV		73	46 (CCR)	j		3	
London	Chopra 1992	23			Mini-Beam + Beam			46 (PFS)	j		2	BEAM und ABMT Mini-Beam; 13 mit Bulk (> 10 cm); 7 mit Knochemarksbefall.

Fortsetzung

Gruppe	Autor	n	Krankheits-status		Regime	tox. Tod	CR %	OC %	j/n	Jahre	Mittel/ Median	Kommentar
			refrakt. / PR	Rezdiv								
RMH	Harding 1992	66	14	52	Melphalan	14%	22	ca. 45 (PFS)	j	3,5	28 Mon	53% ≥ 3 Chemotherapie-Regime; Altersmedian 29; 64% männlich; 43% E-Befall; 37% B-Sym.; 33% Bulk; 58% PR, davon erhielten 5 zusätzlich RT; 4 davon PFS.
NCI	Vose 1992	186	95	91	diverse	?	56	27 (PFS)	j	3		Keine hinreichenden Angaben über Zusammensetzung des Kollektivs.
BNLI	Linch 1993	20	10	10	BEAM	10%	42	53 (EFS)	j	3		Einzige Studie mit randomisiertem Vergleich mit trad. Chemo-Salvage (Mini-BEAM, s. o.); Altersmedian 26; 70% männlich; 50% Bulk; im Median zuvor 2 Chemotherapieregime.
London	Chopra 1993	155	53	102	BEAM	10%	34	50 (PFS)	j	5		4% Alter > 45; 64% männlich; 80% NS/LD; 41% B-Sym.; 21% CR > 12 Mon.; 70% Bulk > 5 cm; primär Refrakäre hatten mit 33% die schlechteste PFS-Rate.
ACC	Spinolo 1993	21	8	13	CBV		55	29 (DFS)	j	3		86% NS/LP; Altersmedian: 27 J.; 67% männlich; 33% E-Befall; im Median 2 (1-5) Chemotherapieregime; im Median 11 (7-25) Chemotherapiezyklen.
MSKCC	Yahalom 1993	47	28	19	Chemo +TNI	17%	62	50 (DFS)	j	6,5	3	DFS: 79% (Rez.) versus 33% (Prog.) Altersmedian: 27; 83% NS/LP; 53% B-Sym.; 32% E-Befall; Tabelle mit 10 Literaturstellen mit ABMT.
Frankreich	Moreau 1993	20	20*)		CBV bzw. TBI+Cy	0	85	85 (EFS)	j		2	*) 4 waren refraktär und 16 zeigten eine partielle Antwort auf drei Chemotherapiezyklen (meist ABVD). 30% Med.-Bulk; 95% B-Sym.; Ziel der Studie war eine frühzeitige Intensivierung der Therapie bei Pat. mit prognostisch ungünstigen Parametern und langsamem Ansprechen auf die initiale Behandlung.
RMC/NCI	Rapoport 1993	47	12	35	BEAC in n=43	20%		49 (EFS)	j	3	2	22 Rez. < 1 J.; 17% ≥ 40 J.; 57% männlich; 38% Bulk; 23% erhielten RT nach ABMT; Die projektierte 3-J.-EFS-Rate für Patienten ohne Bulk betrug 70%, mit Bulk 15%.
NCIC	Crump 1993	73	16	57	Etoposid + Melphalan	10%	75	39 (DFS)	j	4	2,5	49% CR > 1 J.; Altersmedian 28; 62% männlich; 71% NS/LP; 34% B-Sym.; 27% E-Befall; 49% CR > 1 J.; DFS-Rate abhängig vom Status zur Zeit der ABMT: 68% für NED (no evid. of disease, n=23), 26% mit nonbulky (n=44), 0% mit Bulk (n=6); Zeit der CR bzw. Prog. war kein prognostischer Faktor.
Mailand	Gianni 1993	25	16	9	CME+TBI	?		48 (EFS)	j	6		CR sämtlich < 1 Jahr; 25% erhielten neben MOPP/ABVD bereits eine Salvage-Therapie mit CEP; EFS-Rate nach 6 Jahren war am höchsten bei Patienten mit initialer CR (78%) und am schlechtesten bei Pat. mit Prog. (31%).
ACC/UNMC	Biermann 1993	128	?	?	CBV	9%	57	25 (FFS)	j		6,5	Zuvor durchschnittlich 2-3 Chemo-Regime; 71% hatten zuvor RT erhalten; 7% Pat. befanden sich in 2. Remission; Altersmedian 28 J.; 11% PS I, 17% PS II, 12% PS III, 53% PS IV; 55% E-Befall; 13% Med.-Bulk; 16% Abdom.-Bulk (> 5 cm).
BC (Kanada)	Reece 1994	58		58	CBV±P	4%		64 (PFS)	j		2,3	Altersmedian 29; 58% NS/LP; 60% CR < 1 J.; 28% E-Befall; 36% E-Befall; Progn. Faktoren waren: B-Sym.; E-Befall und CR < 1 Jahr; PFS war 100%, wenn keines der Faktoren vorlag, 81% bei 1 Faktor, 40% bei 2 und 0% bei drei Faktoren.
Frankreich	Brice 1995	485	116	262	diverse/ 50% BEAM	6%		60 (PFS)	j		15 Mon.	Vor der ABMT: 8% in CR; 53% erreichten mindestens 1 Remission; 24% ohne Remission; 15% unbekannt; Altersmedian: 30; 36% Frauen, 64% Männer; initiales Stadium I in 4%, 32% II, 20% III, 28% IV.
DHSG	Katay 1995	18	4	14	Dexa-BEAM	0		72 (CCR)	j		18 Mon	Altersmedian: 27; 64% Männer; 22% PS II, 44% PS III, 34% PS IV.
CHNMC	Nademanee 1995	85			ABMT	13%		52 (CCR)	j		28 Mon	Patienten mit Rez. > 12 Mon. wurden nur aufgenommen, wenn eine Standard-Salvage-therapie fehlgeschlagen war oder ein extranodales Rezidiv zu verzeichnen war.

10.3 Lebenslauf

von Franz-Josef Grotenhermen

Ich wurde am 5. Juli 1957 als erstes von vier Kindern des Bauern Anton Grotenhermen und seiner Ehefrau Josefa Grotenhermen, geb. Schulte-Holle, in Robringhausen geboren. Dort und in den Nachbarorten Mellrich und Uelde besuchte ich von 1964 bis 1967 die Volksschule. Ab 1967 besuchte ich das Gymnasium in Erwitte und legte dort im Jahre 1976 das Abitur ab.

Zum Wintersemester 1976/77 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät der Universität Köln. Daneben verfolgte ich Sprachenstudien ohne Ziel eines Universitätsabschlusses. Während meines Studiums engagierte ich mich in der Verfaßten Studentenschaft, u. a. als Fakultätssprecher sowie als Kulturreferent des Allgemeinen Studentenausschusses. Die Ärztliche Vorprüfung legte ich im Sommer 1978, den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung im Früjahr 1980, den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung im Sommer 1984 und den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung im Herbst 1985 ab. Den chirurgischen und internistischen Teil des Praktischen Jahres absolvierte ich am St.-Elisabeth-Krankenhaus in Köln-Hohenlind (Chefärzte: Professor Dr. med. M. Siedeck, Professor Dr. med. J. Schönemann), das Wahlfach Pädiatrie an der Universitätskinderklinik Köln (Chefarzt: Universitätsprofessor Dr. med. E. Gladtke).

Vom 1. Oktober 1986 bis zum 31. September 1987 arbeitete ich als zivildienstleistender Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des Marienhospitals meines Wohnortes Erftstadt (Chefarzt: Dr. med. E. Kalbhenn) und wechselte zum 1. Oktober in die internistische Abteilung (Chefarzt: Dr. med. W.-R. Zoll), wo ich bis zum 31. Mai 1988 ärztlich tätig war. In den folgenden eineinhalb Jahren arbeitete ich als Teilzeitkraft als internistischer und chirurgischer Assistenzarzt sowie als Notarzt im Marienhospital Erftstadt-Frauenthal. Daneben übernahm ich Vertretungen in verschiedenen allgemeinmedizinischen, internistischen und chirurgischen Praxen und begleitete Rückholtransporte aus dem Ausland. Am 1. Februar 1990 trat ich wieder in ein vollzeitiges Arbeitsverhältnis als Assistenzarzt in der internistischen Abteilung der Klinik Lahnhöhe in Lahnstein (Chefärzte: Drs. med. R. und A. Bruker) ein.

Seit Februar 1990 bin ich arbeitsunfähig erkrankt, seit April 1992 frühberentet. Seit dem Herbst 1992 befasse ich mich mit Computeranwendungen, darunter angewandte Statistik und Grafik. Seit Sommer 1993 Beratungstätigkeit bei der Abfassung wissenschaftlicher Arbeiten und biometrische Auswertungen in den Gebieten Pädagogik, Psychologie und Medizin. Seit Frühjahr 1994 freie Mitarbeit am nova-Institut Köln in den Bereichen nachwachsende Rohstoffe und Elektrosmog. Diverse Publikationen und Gutachten, insbesondere zu medizinischen Aspekten von Cannabis und zu biologischen Wirkungen elektromagnetischer Felder.

Köln, den 21. April 1996

Kurzfassung der Dissertationsschrift

Die explorative Laparotomie beim Morbus Hodgkin

von Franz-Josef Grotenhermen

Aus der Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln
(Direktor: Universitätsprofessor Dr. V. Diehl)

Der mit der Kenntnis der intraabdominellen Ausbreitung der Krankheitsherde verbundene Vorteil einer explorativen Laparotomie zur Stadieneinteilung des Morbus Hodgkin wird seit einigen Jahren in Frage gestellt.

Wir ermittelten an einem Kollektiv von 391 erwachsenen laparotomierten Patienten in limitierten klinischen Stadien vier präoperativ bekannte Parameter als unabhängige prognostische Faktoren für einen okkulten infradiaphragmalen Befall. Die Untersuchungsgruppe bestand zu 64% aus Männern und zu 36% aus Frauen mit einem Altersmittel von 33,8 (± 11,9) Jahren. In 6 % lagen B-Symptome vor. In 21% wurden mittels einer explorativen Laparotomie abdominelle Lymphome entdeckt.

In einem multivariaten Modell unter Einbeziehung der Variablen Alter, Geschlecht, Primärhistologie, BSG, Karnofsky-Index, klinisches Stadium, Anzahl der befallenen Areale, Mediastinal- und linkszervikaler Befall waren ungünstige Histologie ($p = 0,04$), niedriger Karnofsky-Index ($p = 0,004$), fehlender Mediastinalbefall ($p = 0,009$) und vorliegender linkszervikaler Befall ($p < 0,001$) signifikant mit der Diagnose eines abdominellen Befalls assoziiert.

In einem weiteren Schritt wurden mit Hilfe von Modellgleichungen Simulationsrechnungen zum Vergleich der Heilungsraten nach vier möglichen diagnostischen und therapeutischen Strategien in limitierten klinischen Stadien verglichen:

- Diagnostische Laparotomie und angepaßtes Therapieregime (Strahlentherapie oder Chemotherapie),
- Alleinige Strahlentherapie ohne vorausgehende Laparotomie,
- Alleinige Chemotherapie ohne vorausgehende Laparotomie,
- Kombinationsbehandlung aus Strahlentherapie und adjuvanter Chemotherapie (CMT) ohne vorausgehende Laparotomie.

Auf der Basis einer Analyse publizierter Studien wurden Abschätzungen für die Ausprägung von elf Parametern (minimale, maximale und plausibelste Werte) vorgenommen, die das therapeutische Ergebnis nach den vier Alternativen relevant beeinflussen können und daher als Variablen in die Gleichungen aufgenommen wurden.

Die Simulationsrechnungen mit 3^{11} Kombinationsmöglickeiten zeigten für das 10jährige FFTF eine Überlegenheit der Strategien mit alleiniger Strahlentherapie (Mittelwert 91,0 ± 1,7%) gegenüber alleiniger Chemotherapie (Mittelwert 83,6 ± 4,0%) und gegenüber der Strategie mit Laparotomie und anschließender angepaßter Behandlung (Mittelwert 87,0 ± 2,5%). Eine Kombinationsbehandlung wäre einer Strahlentherapie gleichwertig, wenn die Salvagerate mittels konventioneller Chemotherapie bei 50-60% läge. Zu dieser Frage liegen bisher keine Daten vor.

Die Durchführung einer diagnostischen Laparotomie erscheint nach den hier vorgenommen Berechnungen heute nicht mehr sinnvoll. Eine alleinige Strahlentherapie ist einer Chemotherapie vermutlich überlegen. Eine Kombinationsbehandlung stellt dann eine sinnvolle Alternative zur alleinigen Strahlentherapie dar, wenn sich die Hoffnung auf gute Salvageraten nach CMT-Rezidiv mittels konventioneller Chemotherapie erfüllt.