

Hodgkin Lymphom



Professor Donald Bunjes
Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum Ulm

Klassifikation der Malignen Lymphome

- 1. Non – Hodgkin Lymphome (70%)**
- 2. Hodgkin Lymphom (30%)**
 - Klassisches Hodgkin Lymphom (95%)**
 - Noduläres Lymphozyten –
Prädominantes Hodgkin Lymphom
(5%)**

Epidemiologie des Hodgkin Lymphoms

- 1. Tumoren, ca. 2000 Fälle/ Jahr in Deutschland)**
- 2. Geschlechtsverhältnis m/w 1,4 : 1,0**
- 3. Genetische Prädisposition**
 - 5 – 10 fach erhöhtes Risiko bei Verwandten 1. Grades**
 - 100 fach erhöhtes Risiko bei eineiigen Zwillingen**
- 4. Assoziation EBV – Infektion, 3 – 5 fach erhöhtes Risiko nach infektiöser Mononukleose**
- 5. Assoziation mit HIV – Infektion, 5 fach erhöhtes Risiko**
- 6. Zwei Altersgipfel bei 20 – 30 Jahren und bei 50 – 60 Jahren**

Besonderheiten des Hodgkin Lymphoms

- **Maligne Zellen machen nur 0,1 + 2% des Tumors aus**
- **Intensive Interaktion mit Zellen des Immunsystems und Freisetzung einer Vielzahl von Zytokinen (lokal und systemisch)**
- **Primär und fast ausschließlich lymphogene Metastasierung**
- **Ausgeprägter zellulärer Immundefekt**

Pathogenese des CHL

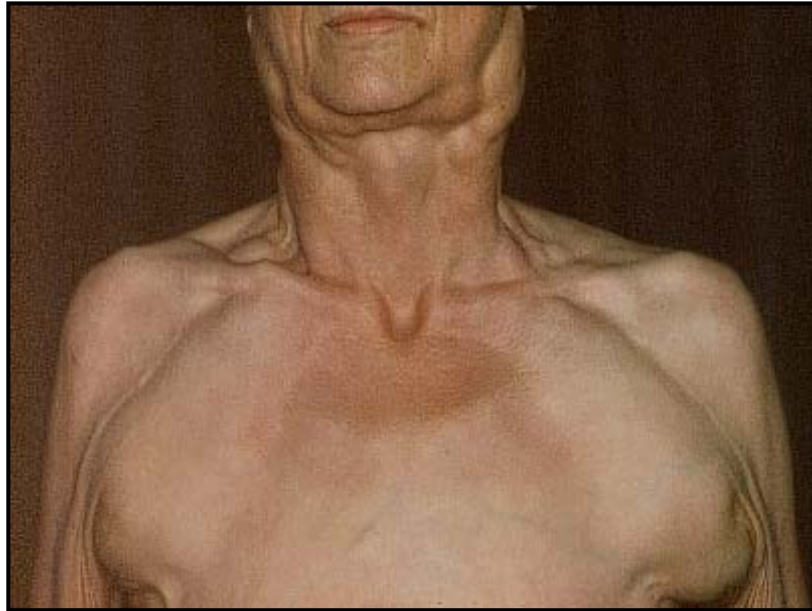
1. **Ätiologie: Unbekannt**
2. **Ursprungszelle: Keimzentrums –oder frühe Postkeimzentrums B –Zelle**
3. **Wichtige Komponenten der Transformation**
 - **Verkrüppelnde somatische Hypermutationen der VAR – Region**
 - **Abschaltung des B – Zelldifferenzierungsprogramms**
 - **Konstitutive Aktivierung von NF –kappa – B**
 - **Hochregulation antiapoptischer Faktoren (EBV?)**
 - **Konstitutive Sekretion von Zytokinen (IL - 6, IL – 10, IL – 13) und Chemokinen.**
 - **Wechselseitige Interaktionen mit Treg und TH2 - Helferzellen**

Klinische Symptomatik

- **Schmerzlose Lymphknotenschwellung v.a. am Hals**
- **Symptome durch Kompression angrenzender Organe**
- **B – Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)**
- **Juckreiz**
- **Alkoholschmerz**
- **Paraneoplastische Syndrome (Nephrotisches Syndrom, ITP)**

Hodgkin Lymphom

Lymphknoten



Hodgkin Lymphom

Röntgen

Normal



NHL

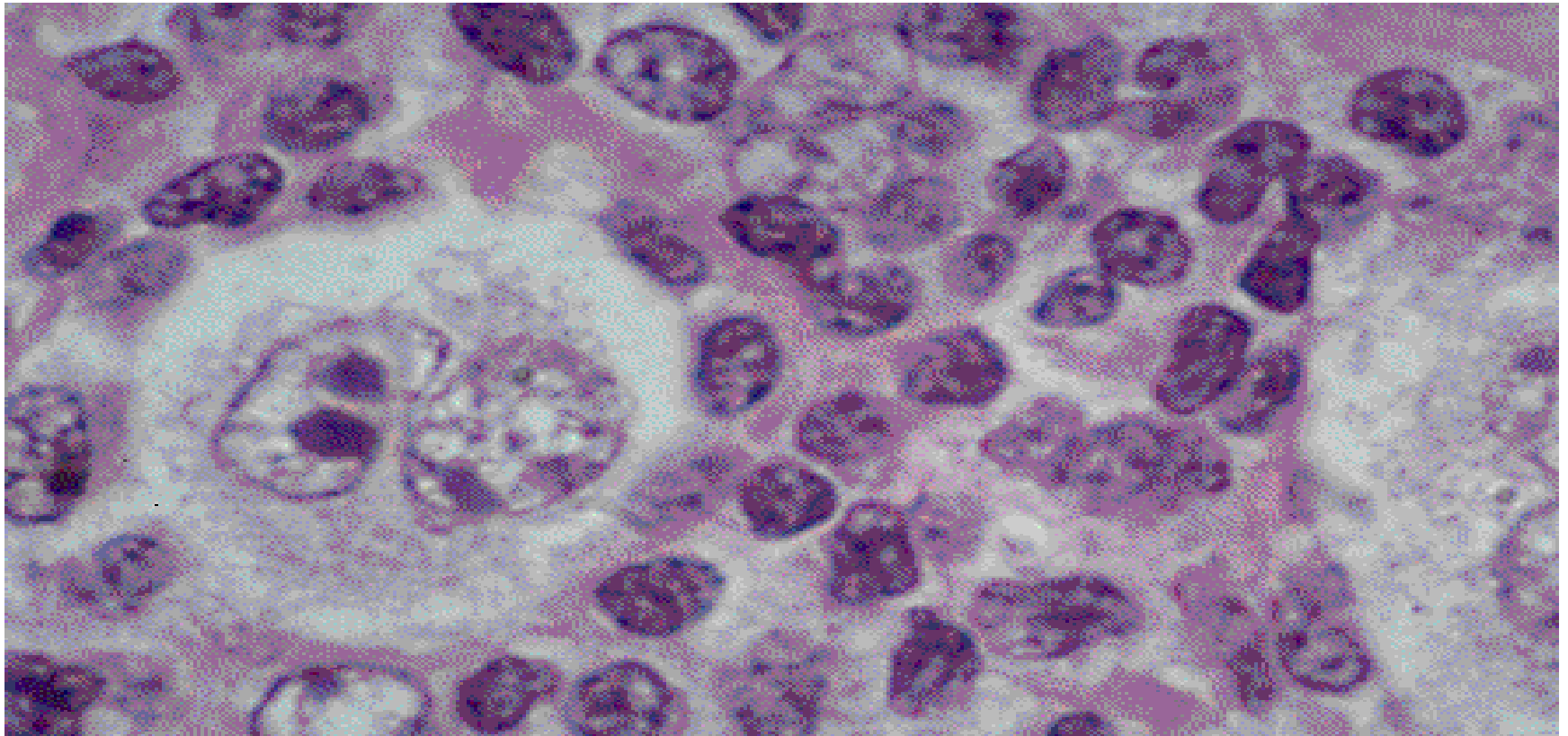


Hodgkin Lymphom

Diagnose

- **Exzisionsbiopsie eines LK oder Organbiopsie**
- **Histologie und Immunhistologie in einer Referenzpathologie**
- **CHL: Hodgkin/Reed – Sternbergzellen (CD30+CD15+CD20-PAX5+)**
- **NLPHL: L&H(Popcorn)(CD30- CD15- CD20+)**

Typische Reed – Sternberg - Zelle

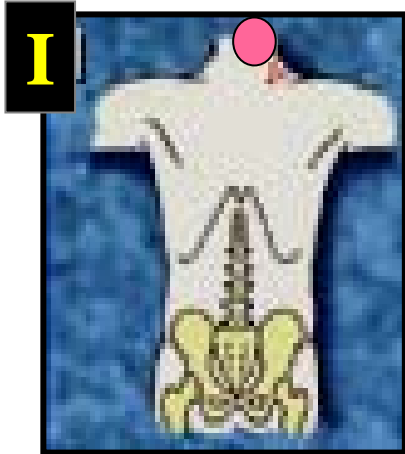


Hodgkin Lymphom

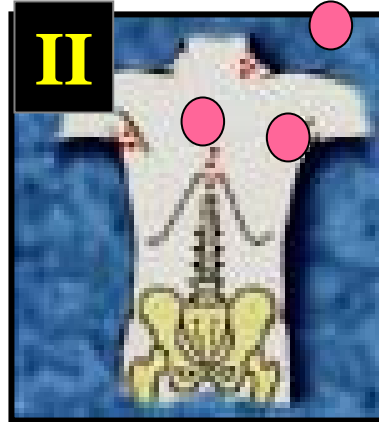
Ausbreitung: Staging

- **Anamnese + Körperl. Untersuchung**
- **Bildgebung (CT – Hals; - Thorax, - Abdomen, - Becken)**
- **Labor: BB, Leber, Niere, LDH, etc.**
- **Knochenmark (Histologie)**
- **(PET, PET – CT)**

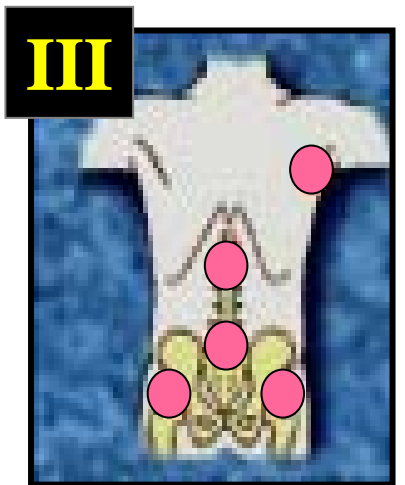
Hodgkin Lymphom: Stadien



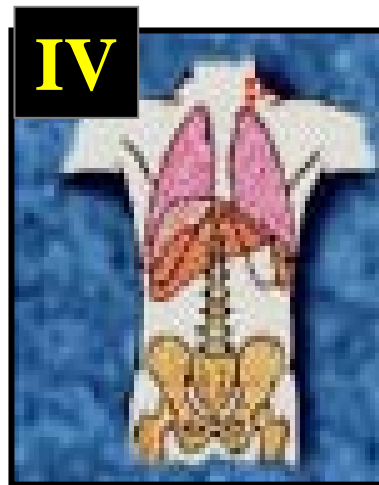
I Eine Region



Regionen auf einer Seite des Zwerchfells



Regionen auf beiden Seiten des Zwerchfells



Disseminierter Organbefall

A: ohne B- Symptome
B: mit B Symptomen

Therapieoptionen beim Hodgkin Lymphom

- **Chemotherapie**
- **Strahlentherapie**
- **Kombinationstherapie**

Grundlagen für Therapieentscheidung beim Hodgkin Lymphom

- **Stadium**
- **Risikofaktoren**

Risikofaktoren bei frühen Stadien

- **Großer Mediastinaltumor**
- **Extranodaler Befall**
- **Hohe BSG**
- **Befall von 3 oder mehr Lymphknotenarealen**

Risikofaktoren bei frühen Stadien

- **Alter > 45 Jahre**
- **Männliches Geschlecht**
- **Stadium IV**
- **Anämie (Hb < 10,6 g/dl)**
- **Albumin < 4g/dl**
- **Leukozytose (> 15000/ μ l)**
- **Lymphopenie (<600/ μ l)**

Historische Therapieergebnisse

- **1832 – 1960 : Keine kurative Therapie, Mortalität 90% nach 3 Jahren**
- **1960: Großfeldbestrahlung (EF) mit 40 – 50 Gy für Stadien IA – IIB: CR: 90-95%, FFTF 65 – 75%**
- **1960: MOPP – Chemotherapie für Stadien IIIA – IVB: CR 80%, FFTF 50%**

Limitierungen der historischen Therapie

- **Begrenzte Effektivität vor allem bei fortgeschrittenen Stadien**
- **Spättoxizität**

Spättoxizität der EF - Bestrahlung

- 1. Hohes Risiko von soliden Zweittumoren**
 - Inzidenz 20 – 25% nach 25 Jahren
 - Hauptsächlich Mamma – und Bronchial - Ca
 - Kein Plateau nach 25 Jahren
- 2. Erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen**
 - KHK – Risiko 5 – 6% nach 10 Jahren, 10 – 20% nach 20 Jahren (10 – 12% tödliche Myokardinfarkte)
 - Gefäßstenosen 3% nach 10 Jahren, 7% nach 20 Jahren
 - Klappenfehler 6% nach 20 Jahren
- 3. Inzidenz beider Komplikationen korreliert mit Dosis und Größe des Strahlenfelds**

Spättoxizität der MOPP - Chemotherapie

- **5 – 6% Risiko eines MDS oder einer AML innerhalb von 10 Jahren**
- **100%ige Infertilität bei Männern**
- **100%ige Infertilität bei Frauen über 30 Jahre**
- **Verfrühte Menopause bei allen Frauen**

Strategien zur Verbesserung der Primärtherapie

- **Reduktion der Strahlendosis und der Strahlenfelder (IF = involved field) zur Reduktion der Strahlentoxizität**
- **Kombination mit kurzer Chemotherapie zur Reduktion des Rezidivrisikos in frühen Stadien**
- **Verwendung von ABVD statt MOPP zur Reduktion der Spättoxizität**
- **Intensivierung der Chemotherapie durch Stanford V bzw. BEACOPP zur Reduktion des Rezidivrisikos bei fortgeschrittenen Stadien**
- **Konsequenter Einsatz einer risikoadaptierten Therapie zur Maximierung der therapeutischen Wirksamkeit und Minimierung der Toxizität**

Risikoadaptierte Therapie des Hodgkin Lymphoms

Risikogruppe	Therapie
Niedrigrisiko IA - IIB ohne RF	2 – 4 x ADVD +IF 30Gy (4 – 6 x ABVD)
Intermediärrisiko IA – IIB mit RF	4 – 6 x ABVD +IF 30Gy
Hochrisiko	8 x SEACOPP + IF30 Gy Stanford V +IF 30 Gy

Therapieergebnisse beim Hodgkin Lymphom

Risiko	CR	FFTF	OS
Niedrig	95 – 100% (95%)	96 - -98% (87%)	98 – 100% (96%)
Intermediär	90 - 95%	90%	95 – 98%
Hochrisiko	96%	85%	90%
IPS 0,1			95%
IPS 2,3			90%
IPS 4 – 7			77%

Therapie bei refraktärer oder rezidivierter Erkrankung

- **Salvage – Chemotherapie mit z.B DEXA, SEAM, ICE, ESHAP, GVP, GDP + Stammzellmobilisierung**
- **Ggf IF – Bestrahlung**
- **Hochdosischemotherapie mit BEAM oder CBV**

Ergebnisse der Hochdosistherapie

- **Chemosensitives Rezidiv: FFTF 30 –70 %**
- **Primär refraktär (sensitiv): FFTF 20 – 30%**
- **Primär refraktär /resistent): FFTF 10-15%**

Stellenwert der allogenen SZT

- **Indikation nur bei Rezidiv nach autologer SZT evtl. bei primär refraktärer Erkrankung**
- **NRM bei Standardkonditionierung inakzeptabel hoch**
- **FFTF nach dosisreduzierter Konditionierung bei 30 – 40% (chemosensitiv)**